UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1961 — No 91

Contribution à l'Etude de la Coagulation Sanguine au Cours de la Grossesse et dans les suites de Couches

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1961

PAR

Bernard MOLIMARD

MEMBRES DU JURY....

MM. GUILHEM, *Président.*
PONTONNIER
RUFFIÉ (J.) } *Assesseurs.*
DELAUDE
MONTASTRUC, *Suppléant.*

MURET
IMP. L. CAZAUX
1961

Contribution à l'Etude

de la

Coagulation Sanguine au Cours de la Grossesse et dans les suites de Couches

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0033

Bernard MOLIMARD

Contribution à l'Etude

de la

Coagulation Sanguine au Cours de la Grossesse et dans les suites de Couches

Travail du Centre Régional de Transfusion
Sanguine de Toulouse
et de la Maternité des Hôpitaux de Toulouse

MURET
IMP. L. CAZAUX
1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACI

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen.	MM.	LAZORTHES.
Assesseur.		DELAS.
Doyens honoraires.		GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL. GADRAT.
Clinique chirurgicale et Gynécologique		FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne		MOREL.
Clinique des Maladies des Voies urinaires		LHEZ.
Clinique médicale infantile et Puériculture		SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie		RISER.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT (E.).
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU.
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER.
Anatomie		LAZORTHES.
Anatomie appliquée		POULHÈS.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale		ANDRIEU.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ.
Electro-Radiologie		MARQUÈS.
Embryologie générale		BROUSSY.
Histologie		BIMES.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		DARNAUD.
Médecine Légale et du Travail		PLANQUES
Médecine Sociale		BONHOURE.
Parasitologie		BOUISSET.
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN.
Pathologie générale et Médecine expérimentale		SENDRAIL.
Physico-Chimie		AUVERGNAT.
Physiologie		SOULA.
Physiologie appliquée et Pharmacologie		BAYSSET.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Pronédeutique médicale		GÉRAUD.
Thérapeutique		DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	MM.	COULOUMA.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	LAPORTE (Y.)
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Physique médicale		BRU.
Pathologie médicale		LAPORTE (J.).
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Professeurs honoraires	MM.	VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTAPIE.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

Anatomie pathologique	MM.	BOUISSOU.
Histologie et embryologie		PLANEL.
Parasitologie		RUFFIÉ (J.).
Physiologie		MONTASTRUC

AGRÉGÉS

Pathologie médicale	MM.	MONNIER. RIBAUT. DELAUDE. CALAZEL.
Pathologie chirurgicale		ENJALBERT. FICAT. PASQUIÉ. SOUQUET.
Médecine Légale		GRÈZES-RUEF
Odontostomatologie		CADENAT (H.
Pédiatrie		BARDIER.
Rhumatologie		RUFFIÉ (R.).

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS.
Ophtalmologie		DÉODATI.
O.R.L.		CLAUX.
Pathologie chirurgicale		DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATI
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM.	BOURBON.
Chimie pharmaceutique		BLANC.
Histoire naturelle		DELAS.
Matière médicale		VINCENT.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Pharmacie galénique		STANISLAS.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles	Mlle	MEYNIER.
	M.	ROUX.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD.
Sciences physiques		PITET.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE
Secrétaire	Mme	LAFFONT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

Qui m'ont donné l'exemple du travail et du courage.

A MA GRAND'MÈRE

En gage de mon profond attachement et avec toute ma reconnaissance.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Bien humble témoignage de mon affection et de mon immense reconnaissance.

A MA FEMME

Dont la profonde affection m'a constamment soutenue pendant mes années d'études.
Avec toute ma tendresse.

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUILHEM

Professeur de Clinique Obstétricale,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter de présider notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre déférence, ainsi que notre reconnaissance pour le précieux enseignement que vous nous avez prodigué.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PONTONNIER

Professeur de Clinique d'Accouchement et d'Obstétricie sociale.

En témoignage de reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez donné à la Faculté.

Avec nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. RUFFIÉ

Maître de Conférence agrégé de Parasitologie,
Directeur adjoint du C.R.T.S.,
Médaille Militaire.

Qui nous a accueilli avec sympathie au C.R.T.S. ou la rigueur scientifique et les nouvelles techniques mises au point ont largement contribué à mener à bien ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre plus vive et respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur agrégé de Pathologie médicale.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en siégeant à notre jury de thèse. Avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONSTATRUC

Maître de Conférence agrégé de Physiologie.

Avec nos remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en participant à ce jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. ESTIENNY

Chirurgien des Hôpitaux,
Médecin-Chef de la Maternité.

Vous nous avez facilités ce travail avec beaucoup de bienveillance et d'amabilité.

Veuillez trouver ici l'expression de nos respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BAUX

Assistant des Hôpitaux,
Gynécologue accoucheur.

Qui nous a inspiré ce sujet de thèse. Nous le remercions pour la cordiale bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DUCOS

Chef de Service au Centre Régional de Transfusion Sanguine,
Chargé de cours d'Hématologie à la Faculté.

En remerciement pour son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail qu'il dirigea et orienta avec tant de dévouement et de gentillesse.

Nous lui exprimons notre sincère gratitude.

A MADEMOISELLE BALSAN

Safe-Femme en Chef de la Maternité.

A MESDEMOISELLES
LES SAGES-FEMMES ADJOINTES
DE LA MATERNITÉ

A MESDAMES ET MESDEMOISELLES
DU LABORATOIRE D'HÉMOSTASE DU C.R.T.S.

Que nous remercions pour leur collaboration et leur gentillesse.

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT

Introduction

Si le traitement curatif de la thrombose veineuse a été radicalement transformé par les anticoagulants, il n'en est pas de même du traitement préventif. L'embolie mortelle, dont on sait qu'elle se déclare dans la règle sans aucun signe prémonitoire, représente le risque faible mais certain, auquel sont exposées les accouchées et surtout les opérées obstétricales et gynécologiques. En particulier, l'intérêt indiscutable pour l'enfant, de l'élargissement récent des indications de la césarienne, ne doit pas faire oublier la persistance de cette menace pour la mère.

L'École Toulousaine, à la suite des premiers travaux de J. Ducuing [17], s'est spécialement attachée à la recherche des « petits signes » permettant de diagnostiquer la thrombose à sa phase débutante, et donc de prévoir l'embolie menaçante. Mais ces petits signes, dont P. Guilhem [22] avait montré qu'ils étaient les mêmes chez les accouchées et chez les opérées, sont eux-mêmes très souvent absents dans les cas d'embolie grave. Il est facile de le comprendre, puisqu'il s'agit de longs caillots flottants dans la lumière de veines profondes très souvent pelviennes, peu accessibles à l'examen : les phlébographies de P. Guilhem et R. Baux [23] ont bien montré la considérable disproportion entre la discrétion des signes cliniques et le volume des caillots radiologiquement

visibles dans ces thromboses du bassin. Quant aux examens courants de laboratoire (taux de prothrombine, test de tolérance à l'héparine), il est maintenant admis par tous, qu'ils ne sont d'aucune utilité pour prévoir une thrombose ou une embolie.

La seule solution valable résiderait donc dans l'application d'une prophylaxie systématique et il est normal que les tentatives dans ce sens se soient récemment multipliées. Le lever précoce a, depuis longtemps, fait ses preuves dans la lutte contre la stase, mais le traitement prophylactique dirigé contre les modifications physico-chimiques du sang responsables de la thrombose, n'a pas encore trouvé de solution satisfaisante. La méthode préconisée par Ochsner et Kay (calcium et vitamine E), dont les bases théoriques sont discutées, n'a pas encore l'appui d'importantes statistiques. Le véritable problème réside dans la mise au point d'une thérapeutique préventive anticoagulante. La majorité des auteurs ayant expérimenté sur ce sujet, arrivent à la conclusion que l'efficacité de la prophylaxie exige des doses d'anticoagulants voisines des doses curatives, entraînant un risque hémorragique certain.

Il est donc logique que se multiplient dans ce sens les recherches biologiques et cliniques. Une des importantes difficultés de ce problème réside dans l'extraordinaire complexité des phénomènes de la coagulation sanguine; pour pouvoir en interpréter les modifications sous l'effet d'une thrombose débutante ou d'un médicament anticoagulant, il est indispensable d'en préciser les variations sous l'influence de la grossesse, de l'accouchement normal, d'une intervention gynécologique ou obstétricale. Ce travail constitue un départ dans la voie de ces recherches à la suite de celles d'autres auteurs. Il a été réalisé par le Centre de Transfusion Sanguine (Directeur : Monsieur le Doyen Ch. Lefebvre) et le Service de la Maternité des Hôpitaux (Docteur E. Es-

TIENNY), sous la direction du Docteur R. BAUX et du Docteur J. DUCOS.

Nous envisagerons successivement :

I. Etude de la coagulation sanguine.

— Les différents temps de l'hémostase.

— La coagulation sanguine proprement dite.

II. Rappel des travaux relatifs à l'étude des variations des protéines plasmatiques, et des facteurs de coagulation, au cours de la grossesse et dans les suites de couches.

III. Rapport de nos travaux personnels.

— Les sujets.

— Les techniques d'examen.

— Les résultats :

les protéines,

les facteurs de coagulation.

IV. Discussion des résultats.

V. Conclusion.

VI. Bibliographie.

La Coagulation Sanguine

La coagulation du sang est un phénomène extrêmement complexe qui a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux souvent contradictoires. De grands progrès ont été réalisés depuis quelques années grâce à l'introduction de méthodes quantitatives et à l'isolement chimique, de plus en plus poussé, des divers facteurs qui interviennent au cours de la coagulation. Ces recherches multiples s'expliquent par l'importance de la coagulation du sang : elle joue, en effet, un rôle essentiel dans l'hémostase; un défaut de coagulation peut engendrer un syndrome hémorragique, et un excès peut déclencher une thrombose. Il existe ainsi normalement un état d'équilibre entre la fluidité et la coagulabilité du sang.

L'HÉMOSTASE

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui, en l'absence de toute intervention thérapeutique, tendent à maintenir le sang dans l'appareil circulatoire, que celui-ci soit intact ou lésé par un traumatisme.

Le sang est normalement maintenu dans l'appareil circulatoire par un mécanisme relativement simple qui réalise une hémostase permanente. Cette hémostase est essentiellement liée à l'intégrité et à l'imperméabilité de l'appareil cardio-vasculaire; mais, dès qu'il y a une lésion de cet appareil, les différentes étapes de l'hémostase réactionnelle vont alors se dérouler; entre autres, la coagulation du sang, qui en constitue l'étape essentielle.

Nous décrirons rapidement les divers temps de l'hémostase permanente et de l'hémostase réactionnelle pour insister davantage sur le troisième temps de cette dernière; la connaissance de ces éléments est en effet essentielle pour interpréter les résultats de notre étude [4, 14, 42, 50, 52].

L'hémostase permanente

Elle est surtout liée à la qualité des parois vasculaires. En effet, les vaisseaux sanguins sont tapissés d'une couche endothéliale continue qui constitue l'essentiel de la paroi des capillaires. La solidité et l'imperméabilité de cette paroi sont dues à des phénomènes assez complexes qui sont sous la dépendance :

— du système neuro-végétatif;

— de certaines substances à action trophique, parmi lesquelles les substances à activité vitaminique P prédominent;

— de l'équilibre humoral (hormones, équilibre protidique plasmatique).

La paroi vasculaire est en outre renforcée par un autre mécanisme :

— Pour certains auteurs, ce renforcement serait dû aux plaquettes sanguines qui peuvent s'accoler à la paroi, dont elles obstrueraient les déhiscences.

— Pour d'autres, au dépôt d'un film continu de fibrine qui viendrait colmater les éventuels orifices.

L'hémostase réactionnelle

Elle est la résultante d'un ensemble de processus mécaniques et enzymatiques, apparaissant du point de vue physiologique comme une réaction survenant à la suite d'un stimulus représenté par la lésion de l'endo-

thélium vasculaire. Elle se déroule en un certain nombre de temps qui s'enchaînent dans un ordre déterminé, mais s'intriquent en partie : les temps initiaux déclenchent ceux qui les suivent avant d'être eux-mêmes terminés; ce n'est donc que pour les commodités de l'exposé que nous les envisagerons successivement.

On distingue cinq temps de l'hémostase :

— Pariétal,

— Endothélio-plaquettaire,

— Plasmatique,

— Rétraction du caillot,

— Fibrinolyse.

Premier temps : Temps pariétal.

C'est un temps essentiellement mécanique, caractérisé par une vaso-constriction localisée à double modalité :

— active dans les artérioles,

— passive dans les veines et les capillaires.

Cette vaso-constriction serait renforcée par des produits à action vaso-constrictrice : l'adrénaline, la sérotonine et les hormones cortico-surrénales.

Si le vaisseau lésé est de petit calibre, la vaso-constriction suffit pour assurer l'hémostase. Si le vaisseau est plus important, elle ralentit la circulation sanguine, permettant une certaine stase, ce qui favorise les autres temps de l'hémostase.

Deuxième temps : Temps endothélio-plaquettaire.

L'endothélium qui tapisse la paroi vasculaire représente à l'état normal une surface « non mouillable » sur laquelle les plaquettes ne peuvent s'agglutiner. Dès que cet endothélium vasculaire a été traumatisé, il prend une consistance visqueuse : c'est l'opsonification de

Roskam. Les plaquettes vont alors s'accoler à lui, s'agglutiner, se charger de quelques mailles de fibrine pour constituer un caillot blanc résistant, formant ainsi le clou hémostatique de Hayem.

C'est alors que va se manifester le troisième temps de l'hémostase :

La coagulation sanguine

Troisième temps : Temps plasmatique.

C'est la coagulation du sang proprement dite. Nous étudierons ses facteurs et son mécanisme.

I. *Facteurs de coagulation*

Un certain nombre de facteurs entrent en jeu, provoquant une succession de réactions biochimiques et la formation du caillot rouge. D'après la théorie classique de Morawitz (1905), la coagulation du sang peut être schématisée ainsi :

1. Prothrombine $\xrightarrow{\text{Thromboplastine}}$ Thrombine.

2. Fibrinogène $\xrightarrow{\text{Thrombine}}$ Fibrine.

Cette théorie est toujours valable, mais des facteurs que l'on croyait autrefois uniques résultent en réalité d'une succession de réactions enzymatiques d'une grande complexité : parmi ceux-ci on distingue des facteurs plaquettaires et des facteurs plasmatiques.

A. *Les facteurs plaquettaires :* A ce stade, c'est par les ferments qu'elles contiennent, que les plaquettes vont jouer un rôle : On distingue les ferments proprement plaquettaires, et les ferments qui ne sont qu'adsorbés ou transportés par les plaquettes.

a) Les facteurs proprement plaquettaires sont essentiellement :

— Un facteur phospholipidique prothromboplastique, encore appelé facteur III. Il est libéré dans le sang par la lyse des plaquettes dès que celles-ci sont lésées à la suite d'un traumatisme, et se combine avec d'autres ferments plasmatiques pour donner naissance à une substance capable de réaliser la conversion de la prothrombine en thrombine : c'est la thromboplastine endogène.

— Un facteur protidique ou facteur II qui accélère la conversion du fibrinogène en fibrine réalisée par la thrombine.

— Un facteur antihéparine (MAUPIN et coll.). Son absence se traduit par une sensibilité plus grande du plasma malade à l'héparine (allongement du test de tolérance à l'héparine *in vitro*).

b) Les facteurs adsorbés. Ce sont :

— La proaccélérine et le fibrinogène plasmatique,

— L'antiplasmine.

B. *Les facteurs plasmatiques.* Schématiquement on peut les diviser en trois groupes :

a) Le fibrinogène : protéine de poids moléculaire élevé, dont la migration électrophorétique se fait entre les bêta et gamma globulines. Il est élaboré par le foie et le système réticulo-endothélial. Il se trouve dans le plasma à la concentration de 2 à 4 grammes par litre. C'est le substratum du phénomène de coagulation.

b) Les activateurs : Nous groupons sous ce titre l'ensemble des facteurs enzymatiques qui s'activent mutuellement les uns les autres, pour aboutir à la formation de la thrombine. Ces différents facteurs sont présents pour la plupart dans le sang circulant, sous forme de profacteurs inactifs :

— La prothrombine: fabriquée par le foie en présence de vitamine K. Son activation produit la thrombine. Elle est normalement consommée au cours de la coagulation et ne se retrouve pas dans le sérum.

— La thromboplastine : résulte de l'interaction d'un grand nombre de facteurs; son rôle est de transformer la prothrombine en thrombine, en présence de calcium ionisé (Ca^{++}). Elle peut être formée de deux façons différentes :

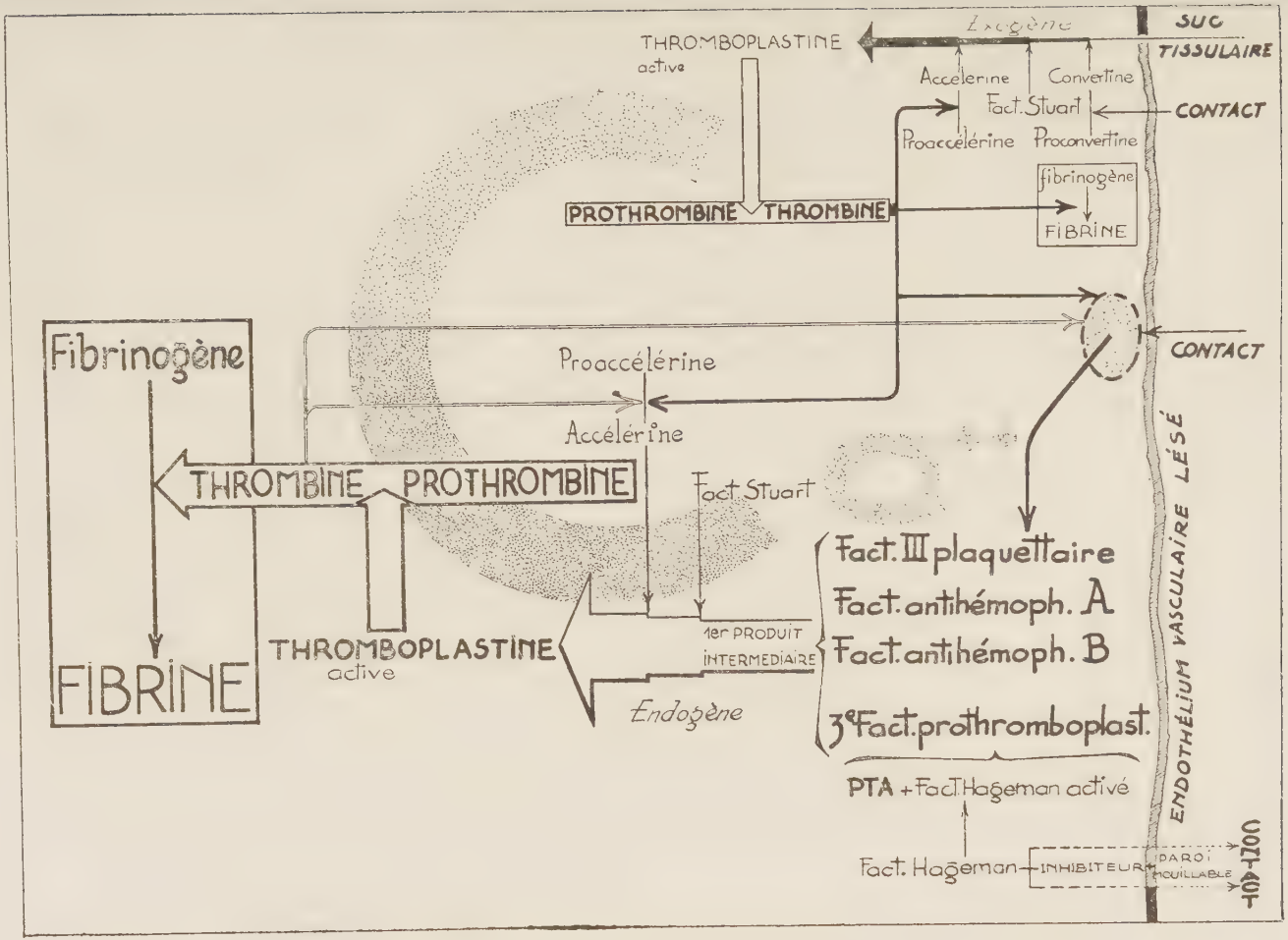
— soit par interaction d'un facteur prothromboplastique tissulaire, et de trois facteurs plasmatiques : l'accélérine, le facteur Stuart et la convertine : c'est la thromboplastino-formation exogène;

— soit par interaction d'un facteur plaquettaire et de divers facteurs plasmatiques : c'est la thromboplastino-formation endogène. Le facteur III, le facteur antihémophilique A, le facteur antihémophilique B, le plasma thromboplastin antécédent : P.T.A., le facteur Hageman s'unissent pour former le premier produit intermédiaire, qui sera amené à l'état d'activité grâce à l'intervention de l'accélérine et du facteur Stuart, le premier de ces deux facteurs existant normalement à l'état inactif dans le plasma sous forme de proaccélérine. En outre, le calcium ionisé (Ca^{++}) est indispensable à la formation de la thromboplastine. Cette propriété est mise à profit pour rendre incoagulable le sang prélevé grâce à des produits décalcifiants.

c) Les inhibiteurs : Ce sont des substances qui s'opposent à l'action des activateurs; parmi eux, il faut citer l'antithrombine qui limite l'extension du processus de coagulation en neutralisant l'excès de thrombine pouvant exister après la conversion du fibrinogène en fibrine.

II. *Mécanisme de la coagulation sanguine*

(Voir le schéma général de l'hémostase emprunté à J. Ducos, graphique I).


THROMBOPLASTINE
active
Exogène
SUC
TISSULAIRE
Accélérine
Convertine
Fact. Stuart
CONTACT
Proaccélérine
Proconvertine
fibrinogène
FIBRINE
PROTHROMBINE
THROMBINE
Fibrinogène
Proaccélérine
CONTACT
Accélérine
THROMBINE
PROTHROMBINE
Fact. Stuart
Fact. III plaquettaire
Fact. antihémoph. A
Fact. antihémoph. B
1er PRODUIT INTERMEDIAIRE
3e Fact. prothromboplast.
FIBRINE
THROMBOPLASTINE
active
Endogène
PTA + Fact. Hageman activé
ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE LÉSÉ
Fact. Hageman
INHIBITEUR
PAROI MOUILLABLE
COLLAGÈNE

La coagulation du sang se déroule en plusieurs stades :

— la thromboplastino-formation,

— la thrombino-formation,

— et la fibrino-formation.

La thromboplastino-formation.

Celle-ci peut être, nous l'avons vu, soit exogène, soit endogène.

La thromboplastino-formation exogène.

Sous l'action du traumatisme vasculaire, il y a libération de thromboplastine tissulaire incomplète qui va être activée par les facteurs plasmatiques représentés par la proconvertine (transformée en convertine par le phénomène de contact) et le facteur Stuart. L'ensemble des phénomènes va aboutir à la formation de thromboplastine exogène active qui va pouvoir transformer une petite quantité de prothrombine en thrombine. Les premières traces de thrombine ainsi formées vont coaguler un peu de fibrinogène, mais surtout convertir la proaccélérine en accélérine. L'accélérine va à son tour agir pour activer la thromboplastine endogène.

La thromboplastino-formation endogène.

C'est la phase la plus longue de la coagulation. Le troisième facteur prothromboplastique plasmatique formé par l'interaction du facteur Hageman et du P.T.A., va s'unir au F.A.H.A., au F.A.H.B., et au facteur III plaquettaire pour constituer le premier produit intermédiaire. Ce produit est activé par le facteur Stuart et l'accélérine pour donner la thromboplastine endogène active.

Le facteur Stuart et la proconvertine, dont la production hépatique est inhibée par la dicoumarine et ses

dérivés, ne sont pas consommés au cours de la coagulation et sont retrouvés dans le sérum.

La proaccélérine, qui n'est pas modifiée par la dicoumarine, est consommée au cours de la coagulation, comme le facteur antihémophilique A et le fibrinogène.

La thrombino-formation.

La thromboplastine ainsi formée agit sur la prothrombine et la transforme en thrombine active.

La fibrino-formation.

Elle constitue le dernier stade de la coagulation. Sous l'influence de la thrombine, même en l'absence de calcium ionisé, le fibrinogène soluble est transformé en fibrine insoluble. Cette action est de nature protéolytique. Elle se fait en deux temps : séparation d'un fibrinopeptide acide soluble et d'un monomère de fibrine, puis polymérisation de la fibrine. La thrombine n'interviendrait que dans le premier temps, le deuxième serait sous la dépendance de phénomènes physico-chimiques (pH, concentration en électrolytes).

Ainsi se trouve achevée la coagulation sanguine, dont l'importance est fondamentale pour l'arrêt des hémorragies, mais dont le rôle peut être nocif lorsqu'il s'agit d'une coagulation intravasculaire survenant au cours des phlébites.

Ce troisième temps de l'hémostase est suivi des quatrième et cinquième temps, que nous allons envisager brièvement; ils n'ont en effet que des rapports lointains avec l'objet de notre étude.

Quatrième temps : Rétraction du caillot.

Après sa formation, le caillot se rétracte normalement dans un délai d'une à trois heures. Cette rétraction est sous la dépendance de l'élasticité propre du réseau de

fibrine, de l'intégrité qualitative et quantitative des plaquettes sanguines, et du volume des éléments cellulaires emprisonnés dans le caillot.

Cette rétraction aurait pour effet de rapprocher les lèvres de la plaie et de l'obturer.

Il n'est toutefois pas certain que ce temps soit indispensable pour assurer une hémostase correcte.

Cinquième temps : La fibrinolyse.

Au bout d'un certain temps, le caillot se désagrège sous l'action de la plasmine ou fibrinolysine, permettant au sang de circuler à nouveau librement dans les vaisseaux.

La plasmine existant à l'état inactif dans le plasma sous forme de plasminogène (ou profibrinolyse) va être activée, soit par une lysokinase sérique normalement présente dans le sang à l'état inactif (l'activation de ce facteur peut être réalisée par divers processus : chimiques, microbiens, tissulaires, ou des phénomènes de chocs), soit par un ferment tissulaire représenté par les cytofibrinolysokinases directement actives.

Enfin, l'action de la fibrinolysine est freinée par l'antifibrinolysine.

Avant de terminer le chapitre de l'hémostase, nous pensons utile de dire quelques mots des mécanismes qui font que, normalement, le sang reste fluide à l'intérieur des vaisseaux, bien qu'il renferme tous les facteurs nécessaires à sa coagulation. Trois théories s'affrontent pour donner une solution satisfaisante à ce problème.

Dans la première théorie, les facteurs de la coagulation sont à l'état de profacteurs inactifs, ils n'entreraient en jeu qu'après l'activation provoquée par le traumatisme vasculaire.

La deuxième théorie fait intervenir un couple inhibiteurs-facteurs de coagulation qui seraient ainsi neutralisés.

Selon la prépondérance ou non des inhibiteurs, il y aurait hémorragie ou thrombose. L'initiation de la coagulation consisterait en une absorption des inhibiteurs par les tissus traumatisés.

Enfin, selon la troisième hypothèse, il se produirait en permanence un dépôt de fibrine le long des parois endothéliales, parallèlement l'action de la fibrinolyse le détruirait avec un certain décalage dans le temps, au fur et à mesure de sa formation. Que l'un des deux processus (coagulation ou fibrinolyse) l'emporte sur l'autre, c'est la thrombose, ou l'hémorragie.

Travaux Antérieurs

Nous avons tenu à étudier simultanément l'évolution des protéines plasmatiques et des facteurs de coagulation au cours de la grossesse et dans les suites de couches, du fait de la coexistence étroite qui existe entre ces éléments. On sait, en effet, que la prothrombine est localisée (d'après ONCLEY, cité par CAZAL), dans la sous-fraction III-2 de Cohn qui comprend 20 % d'alpha globulines et 77 % de bêta globulines: la migration électrophorétique du fibrinogène est intermédiaire entre celles des globulines bêta et gamma. les facteurs anti-hémophiliques, la profibrinolysine font également partie des globulines plasmatiques. Mais, avant d'exposer nos résultats, nous avons jugé utile de faire un rappel de principaux travaux effectués avant nous, par d'autres auteurs. Nous étudierons en premier lieu les variations des protéines plasmatiques, pour terminer par l'étude des facteurs de coagulation.

I. PROTÉINES PLASMATIQUES

Le taux des protéines plasmatiques diminue progressivement au cours de la grossesse normale. H.C. MACK indique que cette chute est d'environ 13 % pendant le troisième trimestre: le retour aux chiffres normaux survient vers la douzième semaine après l'accouchement. Ce sont surtout les albumines qui diminuent; leur valeur minimale se situe dans la première semaine du post-partum. Par contre, les alpha globulines et les bêta globulines augmentent au cours de la grossesse. Les

gamma globulines suivent une courbe descendante pendant la grossesse et au cours du post-partum. Le rapport albumine globuline, qui normalement est de 1.32, atteint 0.80 à l'approche du terme [32].

Pour E. Knapp Smith et coll. [28], les albumines diminuent pendant la durée de la gestation, présentent leur taux le plus bas quatre jours après l'accouchement, et remontent manifestement à partir de la septième semaine du post-partum. Les alpha 1 et bêta globulines augmentent. Mais, après l'accouchement, la courbe des alpha 1 s'élève brusquement à un taux de 10 %, pour ensuite s'infléchir progressivement. Les bêta atteignent un taux de 17 % vers la cinquième semaine de la grossesse, et 27 % à la trente-quatrième semaine. Les gamma globulines varient peu.

B. Brunet, M. Robey et H. Simonnet [3], en faisant la moyenne arithmétique des chiffres obtenus, notent : une diminution nette des albumines de 10 % environ, un taux pratiquement inchangé de globulines alpha 1, une légère élévation des alpha 2, une augmentation beaucoup plus nette des bêta globulines. Le chiffre des gamma est légèrement supérieur à celui observé chez les femmes non-gravides. Par contre, en calculant les chiffres moyens en fonction de la période de gestation, ces auteurs n'observent pas de progressivité dans les variations. Ils citent Lagerkrantz et Glatthaar, Stenderhaup et Weinderly, qui trouvent une diminution des albumines et une augmentation des alpha et bêta globulines; Marek et Maskowa, une élévation isolée des bêta globulines; Levens, une absence de modifications des gamma globulines, alors que Brown les trouve inférieurs à la normale.

E. Knapp Smith pense que la réduction des albumines en fin de grossesse peut s'expliquer plutôt par une augmentation de la masse sanguine que par une déficience en protéines. Cazal [5], en effet, a montré que le volume

plasmatique était accru d'environ 50 %, et le volume globulaire de 22 % en fin de grossesse: ce qui correspond à un accroissement de 40 % de la volémie totale. Cette augmentation des chiffres volémiques est le reflet d'un état d'équilibre particulier à la grossesse, dû en grande partie au développement considérable de la circulation utérine, et à l'augmentation de la capacité des vaisseaux correspondants. Les chiffres moyens de la protéinémie indiquent une baisse d'environ 10 %. mais du fait de l'augmentation du volume plasmatique, les protéines totales sont accrues. Ceci montre, comme corollaire, que la grossesse normale ne comporte pas de facteurs favorisant le choc.

II. FACTEURS DE COAGULATION

Les facteurs de coagulation dont nous avons suivi l'évolution au cours de la gravidité et dans les suites de couches, ont fait l'objet de nombreuses recherches.

A. Comninos et D. Adamis [8] étudient le comportement de la prothrombine (par le procédé de Owren), la proconvertine (par la technique de Owren modifiée), et le fibrinogène (selon une méthode personnelle), dans le sang de 92 femmes enceintes. Les dosages obtenus montrent que les trois facteurs recherchés augmentent au cours de la grossesse.

La prothrombine, après avoir atteint un taux maximum aux environs du sixième mois, diminue progressivement tout en restant supérieur aux chiffres normaux.

Le taux de proconvertine dépasse constamment les valeurs normales, en augmentant progressivement jusqu'au terme.

Le fibrinogène suit une courbe parallèle à celle de la prothrombine; les limites extrêmes apparaissent le sixième mois, pour diminuer jusqu'à l'approche du terme.

Les auteurs citent Guilla et Santon, qui ont constaté également une augmentation graduelle de la proconvertine; Dieckmann et Wegner, une augmentation importante du fibrinogène.

Pour A. Kennan et W.N. Bell [27], qui ont choisi 20 femmes enceintes normales, étudient certains facteurs de coagulation à partir de la 34e semaine de gestation, jusqu'à la 72e heure après l'accouchement.

Les plaquettes, au nombre de 230 000 à 250 000 entre la 34e et la 38e semaine, diminuent à l'approche du travail, pour remonter après la délivrance au taux moyen de 270 000.

Le taux de prothrombine passe de 76 % à la 38e semaine, à 70 % la 39e semaine, pour atteindre 74 % à la 72e heure du post-partum.

Le fibrinogène varie de 4,50 g à 4,80 g dans la période de l'ante-partum, à 5,80 g, 72 heures après l'accouchement.

E. Lévy Solal et J. Argent [30] s'attachent à préciser à quelle date des suites de couches, ils observent le maximum d'hypercoagulabilité. Pour cela, ils étudient, sur un effectif de 30 accouchées, le dosage de prothrombine en plasma dilué (technique de Link Shiapiro) et la mesure globale de l'activité des facteurs thromboplastiques d'après le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié. Ils observent alors une prothrombinémie généralement accrue dans la semaine qui suit l'accouchement (trouble qui ne doit plus être considéré comme habituel dès le début de la deuxième semaine), et une augmentation des facteurs thromboplastiques, mais dans une proportion moindre. Ils constatent que ce trouble humoral est à son maximum vers le sixième jour, pour diminuer progressivement jusqu'à sa valeur normale le neuvième jour, si le post-partum n'est pas compliqué. Signalant que Pigeaud, Charvet, Ricard, observent ce

maximum le troisième jour, les auteurs pensent que le lever précoce pourrait modifier l'évolution de la prothrombinémie.

J. Argent et J. Badin utilisent l'épreuve de résistance à l'héparine (par la technique de Waugh et Ruddick modifiée) sur un sang prélevé les 3e, 6e et 9e jours du post-partum. Les chiffres obtenus ont été trouvés très variables. Les auteurs pensent toutefois, qu'en général, chez l'accouchée, l'hypercoagulabilité du sang, en présence d'héparine, est un phénomène précoce se situant autour du 3e jour, pour se rapprocher de la normale le 6e jour.

Nous allons présenter maintenant notre étude personnelle en signalant le choix des sujets, les techniques d'examen; puis nous exposerons nos résultats, que, dans un dernier chapitre, nous discuterons, en les comparant à ceux des autres auteurs; nous essayerons enfin d'en tirer les conclusions qui s'imposent.

Travaux Personnels

I. LES SUJETS

Nous avons examiné un groupe de 52 femmes dans le service du Docteur ESTIENNY (Maternité de l'Hôpital Saint-Joseph de La Grave). Parmi ces 52 femmes, dont l'âge s'échelonnait entre 16 et 41 ans, on distinguait 30 primipares (parmi lesquelles une gémellaire) et 22 plurigestes. Les prélèvements de sang ont été effectués à des stades différents de la grossesse et des suites de couches.

31 ont été examinées en période de gestation, soit :

5 au cours du 3e mois,
5 au cours du 6e mois,
11 au cours du 8e mois,
10 au cours du 9e mois.

21, dans les suites de couches, soit :

6 le 1er jour après l'accouchement,
6 le 3e jour après l'accouchement,
9 le 6e jour après l'accouchement.

Sur ces 52 femmes, quatre présentaient des varices des membres inférieurs et une autre avait fait une phlébite à la suite d'un accouchement antérieur.

Toutes ces grossesses ont évolué sans l'apparition de troubles pathologiques, sauf pour trois parturientes, qui ont présenté : l'une une hypertension gravidique modérée à l'approche du terme (gémellaire), l'autre une intoxica-

tion médicamenteuse à la digitale au 7e mois, la troisième enfin, une pyélonéphrite gravidique au 6e mois. Toutes les trois ont vu leur affection rétrocéder normalement par le repos et le traitement médical approprié.

Parmi les 21 femmes examinées au cours du post-partum, 14 ont accouché spontanément. Sur les 7 autres accouchements, deux ont nécessité la voie chirurgicale, les 8 derniers, tantôt une application de forceps, tantôt une application de spatules de Thierry. Sauf après césarienne, la délivrance a été naturelle dans les autres cas, sans anomalies hémorragiques particulières.

En même temps, pour chacun de nos examens, nous avons prélevé la même quantité de sang, dans les mêmes conditions de technique et d'horaire, sur des sujets témoins normaux: soit 42 témoins hommes et 12 témoins femmes (en dehors de la période menstruelle).

Les échantillons de sang nécessaires aux tests de laboratoire ont été prélevés en une seule fois, au pli du coude, par ponction veineuse franche (afin d'éviter la contamination par du suc tissulaire qui modifie la coagulabilité), avec des aiguilles de 12/10e de mm de diamètre, munies d'une tubulure en chlorure de polyvinyle. Le sang a été recueilli dans des flacons préalablement brossés, nettoyés par trempage dans un mélange sulfochromique concentré, rincés à l'eau distillée, puis séchés: et à l'intérieur desquels on avait ajouté du mélange de Wintrobe desséché (1 millilitre pour 10 millilitres de sang), afin d'obtenir une fluidité parfaite du sang.

Les examens ont été effectués au Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse, grâce à la compréhension et à l'amabilité de la Direction du C.R.T.S. (en particulier de Monsieur le Doyen Ch. Lefebvre et de Monsieur le Professeur J. Ruffié), dans le laboratoire d'hémostase, sous la direction du Docteur J. Ducos.

Dans les échantillons prélevés, nous avons effectué les examens suivants :

— Dosages et électrophorèse des protéines plasmatiques,

— Temps de Quick,

— Dosages différentiels du complexe prothrombique,

— Consommation de prothrombine,

— Temps de Howell,

— Test de tolérance à l'héparine,

— Temps de thrombine,

— Dosages des facteurs antihémophiliques,

— Numération et étude morphologique des plaquettes,

— Dosage du fibrinogène,

— Test de résistance du caillot à la streptokinase.

II. TECHNIQUES D'EXAMENS

1° *Protéines plasmatiques*

L'étude globale quantitative a été réalisée par la technique gravimétrique de Phillips et Van Slyke au sulfate de cuivre.

L'étude qualitative a été faite au moyen de l'électrophorèse sur papier, pratiquée avec un appareil type Machebœuf fabriqué par les Laboratoires Lérès. Après une durée de migration de quatre heures sous une tension de 10 V/cm, l'emplacement définitif des protéines est révélé par le bleu de Bromophénol, durée de l'immersion : 16 heures. Les bandes obtenues ont été séchées, puis imprégnées à l'huile de paraffine et enfin introduites dans un photomètre enregistreur (Lab. Lérès) donnant directement l'image de la courbe sur papier photographique. La courbe a été ensuite décalquée sur du papier millimétré pour faciliter la planimétrie.

Les examens, pratiqués sur 64 sujets normaux, nous ont permis de connaître les valeurs pouvant être considérées comme normales [19].

2° *Facteurs de coagulation* (voir graphique II)

— Temps de Quick ou taux de prothrombine [43]. C'est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié, secondairement recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire. Le terme taux de prothrombine est impropre, car ce test explore en réalité le complexe prothrombique (prothrombine vraie, proaccélérine, proconvertine, facteur Stuart), mais il a été consacré par l'usage.

Les résultats s'expriment en fonction de ceux observés chez le témoin, qui, par définition, représentent 100 % de complexe prothrombique.

— Dosages différentiels des facteurs du complexe prothrombique [1].

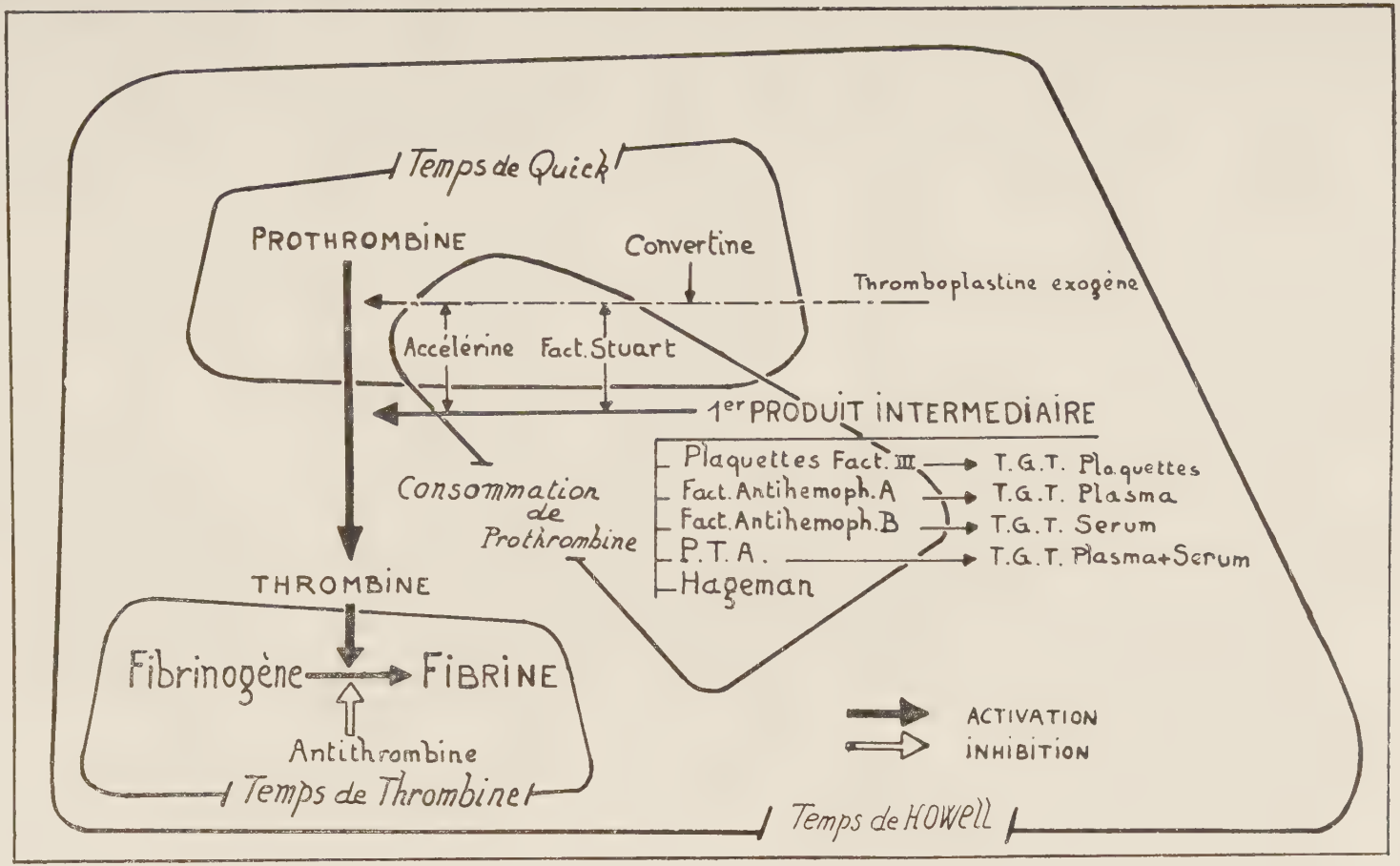
Ce test est basé sur le principe suivant :

Si on prépare un plasma possédant tous les facteurs de coagulation en excès, et dépourvu de l'un des éléments du complexe prothrombique, le temps de Quick sera infini.

Si on lui rajoute une petite quantité d'un plasma à étudier, le temps de Quick sera d'autant plus court que le plasma à étudier contient davantage de facteurs faisant défaut au plasma substrat.

Si on pratique la même opération en utilisant cette fois le plasma d'un sujet normal pris comme témoin, on peut réaliser un véritable dosage du facteur en cause par simple comparaison des temps du malade et du témoin.

Nous avons utilisé successivement un plasma substrat dépourvu d'accélérine, qui nous a permis de doser ce facteur, puis un plasma dépourvu de prothrombine, enfin un plasma privé de proconvertine, afin d'étudier également ces derniers facteurs.


Temps de Quick
PROTHROMBINE
Convertine
Thromboplastine exogène
Accélérine
Fact. Stuart
1er PRODUIT INTERMEDIAIRE
Plaquettes Fact. III
Fact. Antihemoph. A
Fact. Antihemoph. B
P.T.A.
Hageman
T.G.T. Plaquettes
T.G.T. Plasma
T.G.T. Serum
T.G.T. Plasma+Serum
Consommation de Prothrombine
THROMBINE
Fibrinogène
FIBRINE
Antithrombine
Temps de Thrombine
ACTIVATION
INHIBITION
Temps de HOWELL

Les résultats ont été exprimés en secondes. Nous n'avons pas jugé utile, en effet, de les transformer en pourcentage en raison de la difficulté d'établir avec précision des courbes de conversion.

— Consommation de prothrombine.

Au cours de la coagulation, la prothrombine est pratiquement consommée (il n'en resterait que 10 % au maximum à la quatrième heure). S'il existe une diminution de l'un des facteurs prothromboplastiques plaquettaires ou plasmatiques, il y aura moins de thromboplastine formée, donc toute la prothrombine ne pourra pas être transformée en thrombine et se retrouvera dans le sérum; il y a trouble de la consommation de prothrombine et on peut mettre en évidence l'augmentation de prothrombine résiduelle dans le sérum.

Nous avons utilisé conjointement la technique préconisée par J.-P. Soulier [47] et celle de J. Ducos [11-16]. Dans cette dernière, l'activité prothrombique est déterminée sur le sérum résultant de la coagulation d'un plasma décalcifié et secondairement recalcifié en présence de 0,5 et une unité héparine.

Les résultats, aussi bien pour l'une que pour l'autre méthode, donnent normalement des temps supérieurs à deux minutes; la méthode de J. Ducos serait toutefois plus sensible que la première.

— Temps de Howell [50].

C'est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié, secondairement recalcifié par un volume égal d'une solution de chlorure de calcium $\frac{M}{40}$. Normalement, la coagulation apparaît 1' 45" à 2' 30" après la recalcification.

— Test de tolérance à l'héparine [48].

C'est la mesure d'un temps de Howell sur du plasma en présence de quantités croissantes d'héparine (0,5 et une unité). Ce temps doit être comparé à celui d'un témoin.

— Temps de thrombine [12].

C'est le temps de coagulation du plasma à étudier, par une solution de thrombine à parties égales. On effectue un deuxième test sur le même plasma dilué au 1/3.

— Dosages des facteurs antihémophiliques A et B [50].

Ce test s'effectue en ajoutant à du plasma décalcifié et déplaquetté d'hémophile A ou d'hémophile B, un peu de plasma du sujet à étudier. La coagulation s'effectue plus ou moins rapidement suivant la quantité de F.A.H.

— Numération et étude morphologique des plaquettes.

Nous avons effectué leur numération après dilution du sang veineux dans le liquide de Kristensen. Le contrôle morphologique étant effectué sur frottis coloré par la méthode panoptique de May-Grunwald Giemsa.

— Dosage de fibrinogène [50].

Pour lequel nous avons utilisé une méthode pondérale.

— Test de résistance du caillot à la streptokinase [41].

Nous avons mesuré le temps pendant lequel le caillot plasmatique résiste à la fibrinolyse provoquée par une quantité donnée de streptokinase; cette résistance étant indépendante du taux des plaquettes, du fibrinogène, ou de la prothrombine.

III. LES RÉSULTATS

Nous allons envisager les résultats des variations des protéines plasmatiques et des bilans d'hémostase pratiqués chez les 52 femmes faisant l'objet de ce travail, en fonction des périodes de la grossesse (3^{e}, 6^{e}, 8^{e} et 9^{e} mois)

et des suites de couches (1er, 3e et 6e jour). Pour cela, nous avons dressé les tableaux et graphiques suivants :

Le tableau I indique les chiffres de la protéinémie totale (exprimée en gramme par litre) et des différentes fractions protéiques obtenues après électrophorèse sur papier (exprimées en pourcentage).

Le tableau II donne les valeurs des différents tests d'hémostase pratiqués.

Le graphique III traduit les valeurs moyennes de la protéinémie totale et des fractions protéiques.

Le graphique IV exprime le temps de Howell et le test de tolérance à l'héparine à une unité.

Le graphique V signale à la fois les variations du complexe prothrombique et de ses facteurs.

Le graphique VI met en évidence les modifications du nombre des plaquettes et du taux du fibrinogène.

Le graphique VII exprime le temps de thrombine sur plasma pur et sur plasma dilué au tiers.

	3ème MOIS	6ème MOIS	8ème MOIS	9ème MOIS	1er JOUR	3ème JOUR	6ème JOUR
PROTEINES gr/l	72 68 70 61 69	83 69 70 73 71	68 63 61 67 67 62 67 57 67 63 66	83 61 62 73 63 72 66 57 67 61	68 66 61 64 66 57	60 58 81 57 62 59	64 67 65 72 68 64 61 63 58
ALBUMINES %	50 38 39 41 37,5	52 35 37 37,5 36,2	32,5 44 35 35 43 33 44 41 38 37,5 39,2	39 34 35,1 37,2 36,4 37 36,5 34,5 36,3 38,1	36 36 34,2 34,8 36,2 37,1	36 35,2 31,8 37,4 32,5 34,9	31,2 32,7 40 35,8 34,7 35,8 34,9 38,3 34,4
ALPHA-1 GLOBULINES %	6,6 5,9 6,1 5,8 6	5,9 5,3 5,4 5 5, 8	12 7 8 6,3 2,5 6,5 6,8 6 11 6,6 6,8	8,3 8 8,1 5,9 7,9 8,3 8,1 7,5 7,7 7,9	10 8 8,9 8,6 8,7 9,4	6,1 6 8,2 14,3 7,4 9,2	9,7 6,2 10 11,2 8,5 6,9 4,7 8,3 9,3
ALPHA-2 GLOBULINES %	19 14,5 17 16 12	17 9 12 11 13	18 12 11 20,8 18 19 15 10 19 14 12,7	23 15 16 17 16,5 18 16,3 17 17,8 18,2	23 17,2 18 18,7 17,9 20,3	16 16,3 21,2 10,3 22,4 16,9	22,2 20,1 22,3 11,5 12,7 24,2 22,5 23,2 20,4
BETA GLOBULINES %	19 12 15 15,5 16	14 43 21 25 22	20 25 20 14,9 20,8 23 24 21 20 23 22,5	13 28 21 20 21 20,2 20,5 27,8 22,2 22,3	16 21 18 19,1 17,2 17,3	21,3 24,7 16,4 23 13,1 18,8	19,3 17,9 16,4 15,2 16,9(B) 21 14,7 10,6 12,8 15,9
GAMMA GLOBULINES %	21 22, 2 11, 2 27,3 21,4	12,3 7,7 13,2 19,7 14,4	16,2 10 24 23,2 21 21 7,7 19,2 10 19,3 16,7	16,2 14 15 17 16,4 16,2 17 14,9 16,5 14,5	9,2 15 10,7 14,9 13,8 12,7	16 16,2 22,3 15,4 24 19,8	16,2 11,2 10 14,7 24,3 17,1 27,2 16,1 17,2

TABLEAU I

QUICK	HOW.	H.H. 0,5	H.H. 1	PRO- acc.	PRO- conv.	PRO- thr.	F.A. H.A.	F.A. H.B.	T.Thr ½	T.Thr ⅓	C.P. Soulier	C.P. Ducos	Hyper- coag.	Plaq.	Fibr.
75%	2' / 2'30"	4'30" / 4'30"	9' / 9'	31" / 30"	19" / 21"	16" / 16"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	22" / 22"	25" / 24"	>2'	>2'	2'	180.000	2g,5
100%	2'45" / 2'30"	6' / 5'	12' / 10'	26" / 22"	20" / 19"	14" / 14"	2'30" / 2'30"	4' / 4'	23" / 25"	30" / 28"	> 2'	>2'	2'	200.000	4g
100%	2' / 2'30"	5' / 5'	10' / 10'	26" / 25"	22" / 19"	17" / 14"	2'30" / 2'30	4' / 4'	25" / 25	35" / 28"	> 2'	> 2'	10'	200.000	4g
75%	2'30" / 2'30"	5' / 5'	10' / 10'	19" / 19"	18" / 18"	13" / 14"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	22" / 22"	23" / 25"	> 2'	> 2'	8'	200.000	5g5
75%	2' / 2'30"	4'30" / 4'30"	11' / 10'	25" / 24"	20" / 20"	17" / 16"	3' / 3'	4' / 4'	22" / 22"	25" / 24"	> 2'	> 2'	2'	220.000	3g

TABLEAU II: 3ème Mois de la grossesse.

QUICK	HOW.	H.H. 0,5	H.H. 1	Pro- acc.	Pro- conv.	Pro- thr.	F.A. H.A.	F.A. H.B.	T.Thr. ½	T.Thr ⅓	C.P. Soulier	C.P. Ducos	Hyper- coag.	Plaq.	Fib.
100%	1'45" / 1'45"	4'30" / 4'30"	10' / 10'	24" / 26"	20" / 21"	16" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	20" / 20"	21" / 22"	>2'	>2'	2'	210.000	4g
100%	2' / 2'	4'30" / 4'30"	10' / 10'	25" / 26"	21" / 21"	17" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	20" / 20"	23" / 22"	> 2'	> 2'	2'	230.000	4
75%	2' / 1'45"	4'30" / 4'30"	10' / 10'	24" / 26"	21" / 21"	14" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	18" / 20"	20" / 22"	> 2'	> 2'	2'	180.000	3g5
55%	2'30" / 2'	6' / 4'30"	12' / 10'	24" / 27"	23" / 26"	17" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	22" / 22"	20" / 24"	> 2'	> 2'	2'	150.000	7g5
100%	2' / 2'	4'30" / 5'	9' / 10'	25" / 26"	19" / 24"	14" / 15"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	25" / 21"	30" / 25"	> 2'	> 2'	2'	140.000	4g5

TABLEAU II: 6ème Mois de la grossesse.

QUICK	HOW.	H.H. 0,5	H.H. 1	Pro-acc.	Pro-conv.	Pro-thr.	F.A. H.A.	F.A. H.B.	T.Thr 1/4	T.Thr 1/3	C.P. Soulier.	C.P. Ducos	Hyper coag.	Plaq.	Fib.
65%	2'30" / 2'	5'30" / 5'	10' / 11'	30" / 29"	30" / 24"	19" / 17"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	26" / 20"	26" / 24"	> 2'	> 2'	4'	310.000	4g5
65%	2'30" / 2'	5'30" / 4'30"	11' / 10'	25" / 27"	22" / 26"	18" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	21" / 22"	19" / 24"	> 2'	> 2'	2'	190.000	5g
100%	2'30" / 2'30"	5'30" / 5'30"	11' / 10'	17" / 22"	15" / 19"	15" / 15"	2'30" / 2'30"	4' / 4'	23" / 24"	25" / 26"	> 2'	> 2'	2'	130.000	5g,5
100%	2' / 2'	5' / 5'	9' / 10'	28" / 26"	21" / 24"	16" / 19"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	26" / 21"	27" / 25"	> 2'	> 2'	2'	200.000	5g,5
100%	2' / 2'	5' / 5'	11' / 10'	25" / 23"	17" / 20"	13" / 16"	2'45" / 2'45"	4' / 4'	26" / 20"	27" / 26"	> 2'	> 2'	3'30"	140.000	6g
100%	2' / 2'	5' / 4'30"	10' / 9'	25" / 26"	18" / 16"	16" / 13"	3' / 3'	4' / 4'	24" / 23"	24" / 24"	> 2'	> 2'	4'	190.000	6g
100%	2' / 2'	5' / 4'30"	10' / 9'	27" / 25"	20" / 25"	15" / 13"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	23" / 24"	25" / 26"	> 2'	> 2'	2'	240.000	4g,5
75%	2' / 2'	5' / 4'30"	9' / 9'	29" / 25"	19" / 25"	16" / 13"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	32" / 24"	30" / 17"	> 2'	> 2'	4'	250.000	5g
100%	2'15" / 1'45"	5' / 4'30"	10' / 9'	18" / 18"	17" / 18"	14" / 12"	2'30" / 2'30"	3'30 / 3'30"	21" / 22"	16" / 26"	> 2'	> 2'	4'	200.000	6g,5
70%	2' / 2'30	4'30" / 4'30"	9' / 9'	30" / 30"	18" / 21"	16" / 16"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	22" / 20"	25" / 24"	> 2'	> 2'	3'	220.000	2g,5
65%	2'30" / 2'	6' / 6'	13' / 11'	29" / 26"	18" / 18"	13" / 13"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	20" / 20"	22" / 24"	> 2'	> 2'	3'	240.000	2g,5

TABLEAU II: 8ème Mois de la grossesse.

QUICK	HOW.	H.H. 0,5	H.H. 1	Pro-acc.	Pro-conv.	Pro-thr.	F.A H.A.	F.A H.B.	T.Thr 1/4	T.Thr 1/3	C.P. Soulier	C.P. Ducos	Hyper coag.	Plaq.	Fibr.
75%	2'30" / 2'30"	5'30" / 5'30"	10' / 10'	28" / 26"	23" / 22"	19" / 19"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	25" / 23"	25" / 26"	>2'	>2'	2'	180.000	2g,5
65%	2'30" / 2'30"	5'30" / 5'30"	10' / 10'	29" / 26"	22" / 27"	19" / 19"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	24" / 23"	26" / 26"	>2'	>2'	2'	170.000	1g,8
100%	2' / 2'	5' / 5'	12' / 11'	26" / 25"	20" / 24"	16" / 16"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	18" / 21"	18" / 21"	> 2'	>2'	4'	180.000	5g
100%	2' / 2'	6' / 5'	13' / 10'	25" / 24"	19" / 24"	16" / 17"	2'45" / 2'45"	4' / 4'	25" / 22"	24" / 25"	> 2'	>2'	2'	130.000	4g,5
75%	2'15" / 2'30"	5' / 5'	11' / 10'	24" / 24"	21" / 24"	15" / 17"	2'45" / 2'45"	4' / 4'	27" / 22"	24" / 25"	> 2'	>2'	2'30"	200.000	3g
75%	2' / 2'	5' / 5'	10' / 10'	29" / 24"	19" / 24"	14" / 17"	2'45" / 2'45"	4' / 4'	25" / 22"	17" / 25"	> 2'	>2'	2'	170.000	3g,5
100%	2' / 2'30"	5' / 5'	10' / 10'	30" / 22"	16" / 19"	15" / 14"	2'30" / 2'30"	4' / 4'	30" / 25"	31" / 28"	> 2'	> 2'	2'	160.000	5g,5
60%	2' / 2'	6' / 6'	11' / 11'	27" / 26"	20" / 22"	15" / 16"	2'30" / 2'30"	4' / 4'	25" / 22"	23" / 23"	> 2'	> 2'	2'30"	150.000	2g,5
100%	2' / 2'	6' / 6'	11' / 11'	26" / 26"	21" / 22"	16" / 16"	2'30" / 2'30"	4' / 4'	25" / 22"	25" / 23"	> 2'	> 2'	5'	200.000	5g
75%	2' / 2'	5' / 5'	10' / 11'	29" / 26"	23" / 22"	19" / 19"	2'30" / 2'30"	4' / 4'	24" / 23"	26" / 26"	> 2'	> 2'	2'	200.000	3g

TABLEAU II: 9ème Mois de la grossesse.

QUICK	HOW.	H.H 0,5	H.H 1	Proacc	Pro-conv.	Pro-thr.	F.A. H.A.	F.A. H.B.	T.Thr. 1/4	T.Thr. 1/3	C.P. Soulier	C.P. Ducos	Hyper coag.	Plaq.	Fibr.
75%	2'30" / 2'15"	6' / 5'30"	11' / 10'	25" / 24"	16" / 20"	15" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	24" / 24"	23" / 24"	>2'	>2'	3'	250000	4g
75%	2'30" / 2'	4'30" / 4'30"	10' / 10'	26" / 26"	30" / 23"	21" / 21"	2'45" / 2'45"	4' / 4'	22" / 22"	22" / 24"	>2'	>2'	3'	290.000	6g,5
65%	2'30" / 2'	6'30" / 6'	12' / 11'	25" / 26"	20" / 18"	15" / 13"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	23" / 20"	24" / 24"	>2'	>2'	3'	280 000	8g
100%	2'30" / 2'15"	6'30" / 6'30"	13' / 11'	26" / 24"	18" / 21"	16" / 15"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	24" / 22"	21" / 24"	>2'	>2'	2'	290 000	4g,5
100%	2'15" / 2'15"	6' / 6'30"	12' / 11'	23" / 24"	19" / 21"	15" / 15"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	26" / 22"	21" / 24"	>2'	>2'	2'	280.000	6g,5
100%	2'15" / 2'	5'30" / 5'30"	11' / 10'	24" / 24"	20" / 21"	15" / 15"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	22" / 22"	24" / 24"	>2'	> 2'	2'	300 000	5g,9

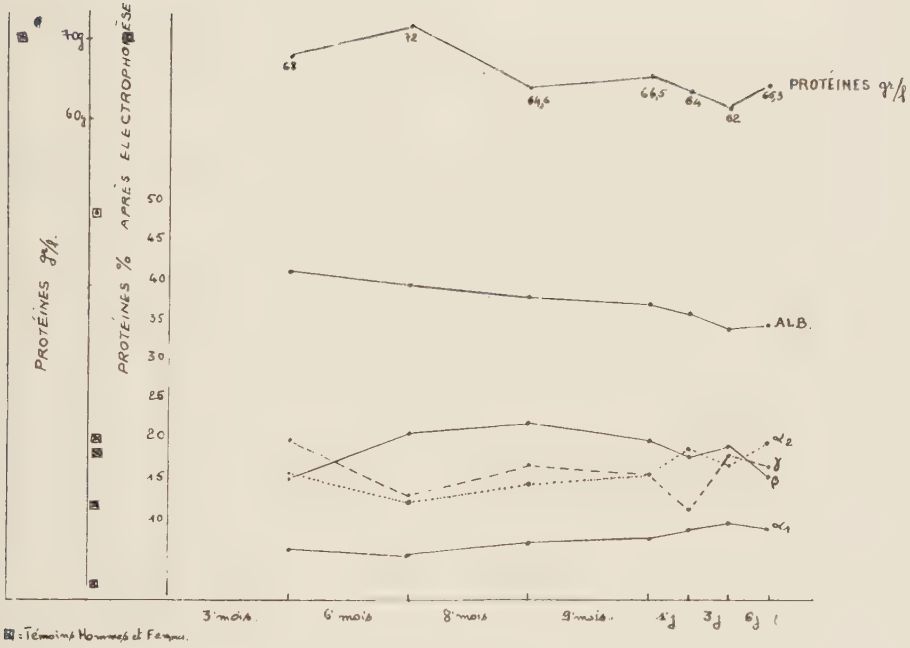
TABLEAU II: 1er Jour du post-partum.

QUICK	HOW.	H.H 0,5	H.H 1	Proacc	Pro-conv.	Pro-thr.	F.A. H.A.	F.A. H.B.	T.Thr 1/4	T.Thr 1/3	C.P. Soulier	C.P. Ducos	Hyper coag.	Plaq.	Fibr.
100%	2'30" / 2'30"	5'30" / 5'30"	10' / 10'	24" / 26"	23" / 22"	20" / 19"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	23" / 23"	27" / 26"	>2'	>2'	2'	240 000	2g,5
100%	2' / 2'	6' / 6'	11' / 11'	26" / 26"	18" / 18"	12" / 13"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	20" / 20"	22" / 24"	>2'	>2'	2'	280 000	2g
95%	2' / 1'45"	4'30" / 4'30"	10' / 10'	24" / 26"	20" / 21"	13" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	20" / 20"	22" / 22"	>2'	>2'	4'	240 000	6g,5
55%	2'30" / 2'	4'30" / 4'30"	10' / 10'	28" / 26"	36" / 23"	22" / 21"	2'45" / 2'45"	4' / 4'	23" / 22"	23" / 24"	>2'	>2'	4'	250 000	8g,5
95%	2' / 2'	5' / 5'	10' / 10'	19" / 19"	17" / 18"	13" / 12"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	25" / 23"	24" / 25"	> 2'	>2'	3'	260 000	6g,5
95%	2' / 2'	5'30" / 5'30"	11' / 11'	24" / 26"	23" / 23"	20" / 19"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	23" / 22"	23" / 24"	>2'	>2'	4'	290 000	5g

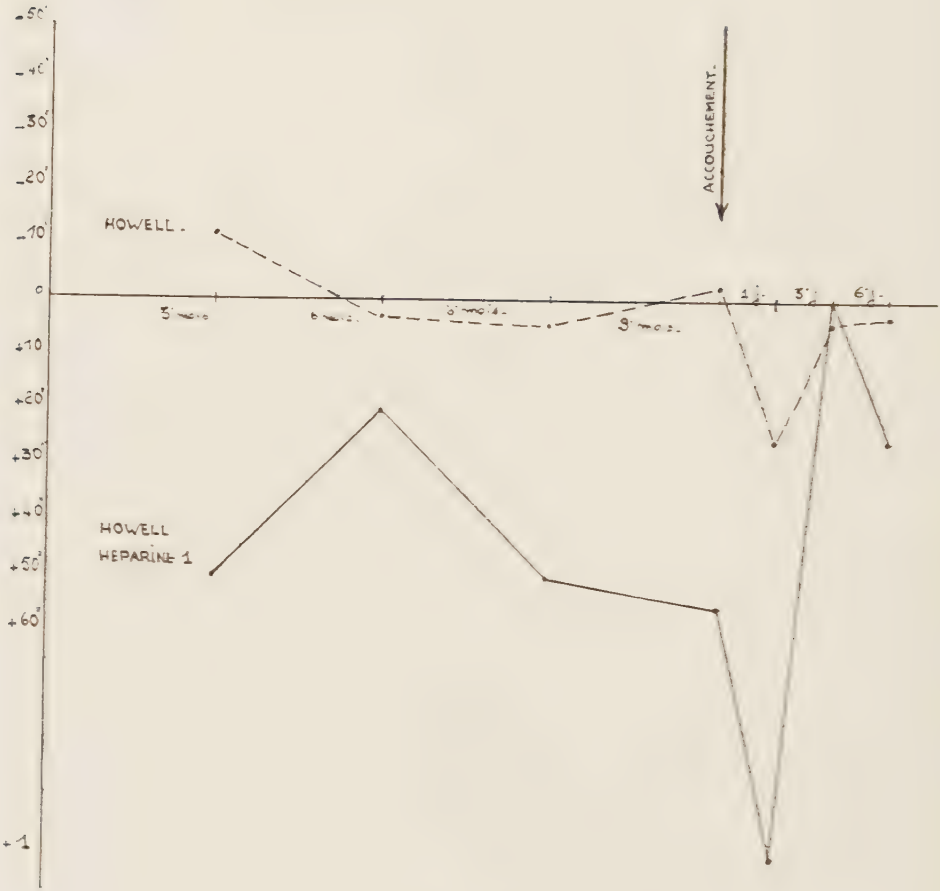
TABLEAU II: 3ème Jour du post-partum.

QUICK	HOW.	H.H. 0,5	H.H. 1	Proac.	Pro-conv.	Pro-thr.	F.A. H.A.	F.A. H.B.	T.Thr. 1/4	T.thr. 1/3	C.P. Soulier	C.P. Ducos	Hyper.	Plaq.	Fibr
75%	2'15" / 2'15"	5'30" / 5'30"	10' / 10'	22" / 24"	17" / 20"	14" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	23" / 24"	23" / 24"	>2'	>2'	2'	200 000	3g,5
100%	2' / 1'45"	4'30" / 4'30"	10' / 10'	25" / 26"	20" / 21"	13" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	20" / 20"	20" / 22"	> 2'	>2'	2'	180 000	4g,5
100%	2' / 1'45"	4'30" / 4'30"	10' / 10'	24" / 26"	20" / 21"	11" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	17" / 20"	20" / 22"	> 2'	>2'	4'	200 000	7g,5
75%	2'15" / 2'15"	5'30" / 5'30"	10' / 10'	22" / 24"	17" / 20"	15" / 17"	2'45" / 2'45"	3' / 3'	25" / 24"	21" / 24"	> 2'	>2'	3'	210 000	5g,5
85%	2'15" / 1,45"	5' / 4'30"	11' / 10'	21" / 18"	16" / 18"	12" / 12"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	23" / 22"	31" / 26"	>2'	>2'	3'	230.000	3g
100%	2' / 2'	4'30" / 5'	9' / 10'	25" / 26"	21" / 24"	15" / 17"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	21" / 21"	25" / 25"	>2'	>2'	2'	250.000	6g,5
75%	2'30" / 2'15"	6' / 5'30"	11' / 10'	20" / 24"	18" / 20"	15" / 17"	2'30" / 2'30"	3' / 3'	24" / 24"	23" / 24"	>2'	>2'	2'	250 000	4g
75%	2'30" / 2'	6'30" / 6'	12' / 11'	32" / 29"	23" / 24"	18" / 17"	2'45" / 2'45"	3'30" / 3'30"	23" / 20"	25" / 24"	>2'	>2'	4'	240 000	3g,5
100%	2' / 1' :5"	4'30" / 4'30"	10' / 10'	23" / 24"	19" / 20"	15" / 17"	2'30" / 2'30"	3'30" / 3'30"	21" / 20"	21" / 23"	>2'	>2'	3'	200 000	4g

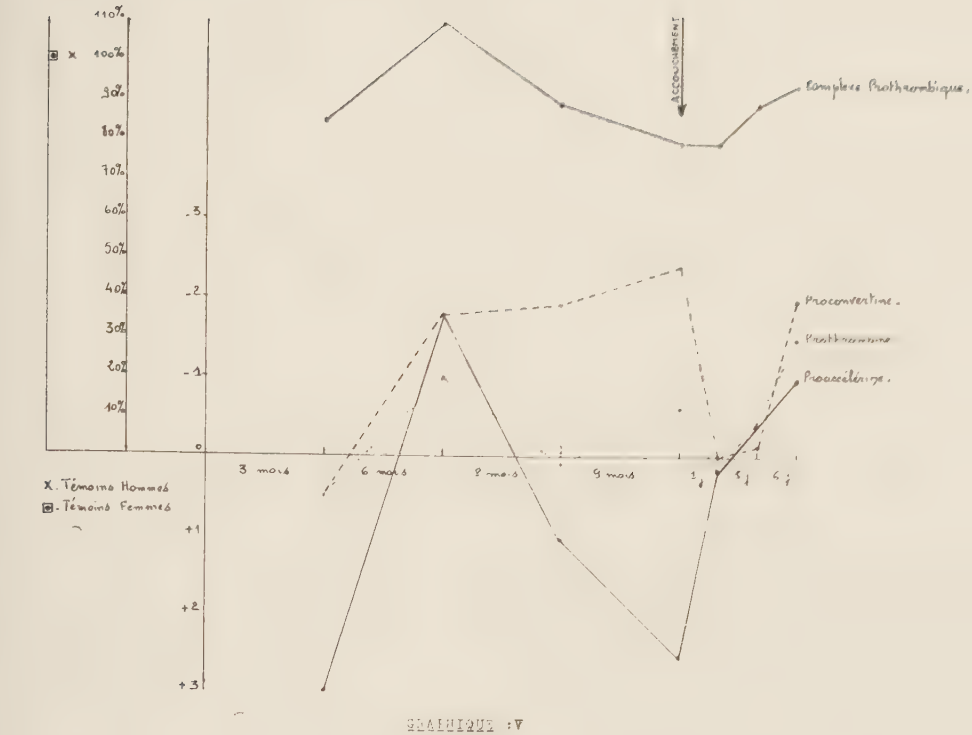
TABLEAU II: 6ème Jour du post-partum.



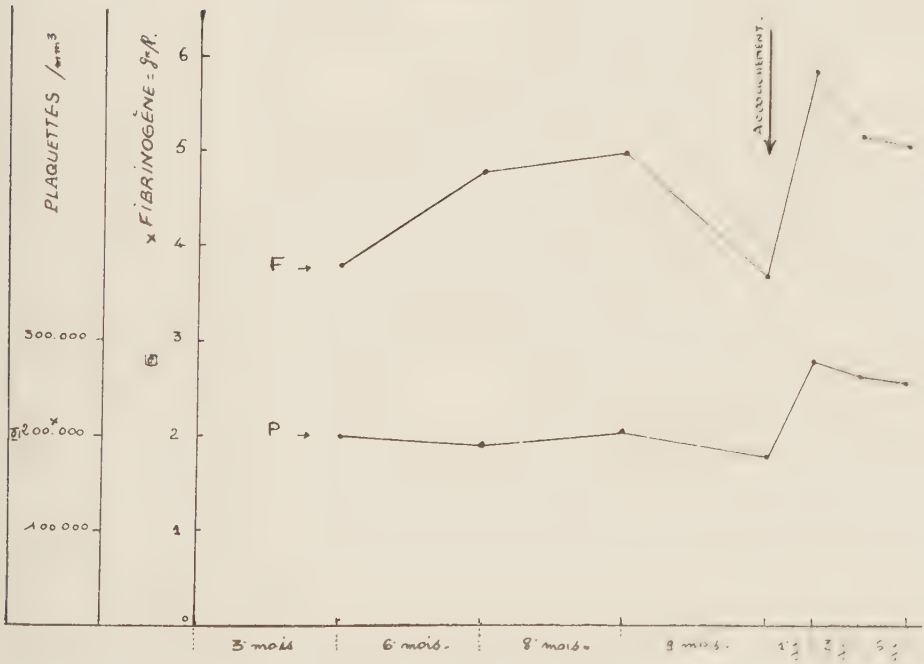
GRAPHIQUE : III



GRAPHIQUE : 17



GRAPHIQUE : V

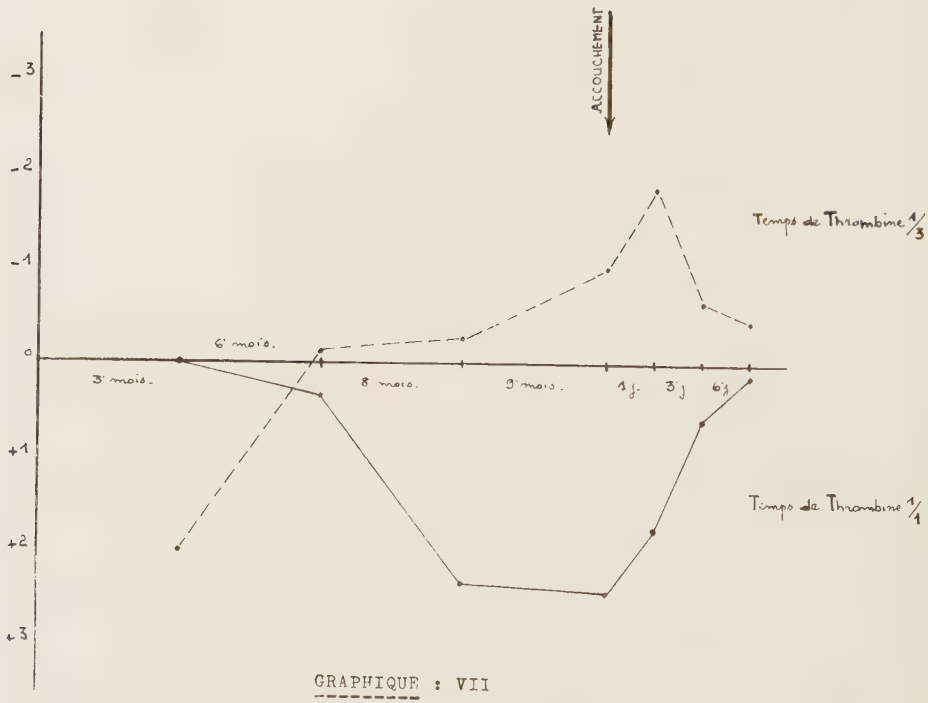


_ Variation des taux moyens du Fibrinogène et des Plaquettes.

x → Taux des Témoins hommes.

⊡ → Taux des Témoins Femmes.

GRAPHIQUE : VI



GRAPHIQUE : VII

Discussion des Résultats

Nous envisagerons successivement les résultats concernant l'étude des protéines plasmatiques, et les résultats des dosages des facteurs de coagulation. D'une façon générale, le nombre de sujets que nous avons étudiés dans chacune des classes définies plus haut, n'est pas suffisant pour que nous ayons pu soumettre nos résultats à l'analyse statistique, ou pour construire des histogrammes qui nous auraient permis de déceler pour chacun des tests pratiqués les valeurs les plus fréquentes. Ces méthodes rigoureuses auraient sans doute permis une meilleure interprétation de nos résultats. Ceux-ci permettent toutefois, à la lumière des travaux antérieurs que nous avons résumés, d'avoir un aperçu intéressant de l'évolution des protéines et des facteurs de coagulation au cours de la gestation et dans les suites de couches. Nous avons simplement effectué, pour chaque examen, la moyenne arithmétique des résultats observés, éliminant simplement ceux qui nous paraissaient aberrants. Les chiffres obtenus nous ont permis de construire les graphiques, qui nous semblent assez bien refléter l'évolution des divers éléments étudiés au cours de la gravidité et du post-partum.

I. LES PROTÉINES

a) *Protéinémie totale*

D'une manière générale, nos résultats exposés dans le tableau I correspondent à ceux que nous avons relevés dans la littérature. Une évolution très nette se dessine

au cours de la grossesse dans la modification du taux des protéines. Nous l'avons schématisée dans le graphique III, qui donne les valeurs moyennes (moyenne arithmétique) pour chaque groupe de sujets. En cours de gestation, ce taux se maintient en général au-dessous du chiffre moyen du sujet normal. Nous ne pensons pas, en effet, qu'il faille tenir compte du petit pic qui se manifeste dans notre groupe de sujets du sixième mois. Il peut être dû, en effet, au hasard de l'échantillonnage. Après l'accouchement, on constate une reascension du taux des protéines. Ces chiffres confirment entièrement ceux de H. C. Mack et de Cazal. Il ne faut pas oublier cependant que, en réalité, il n'y a pas carence protéique chez la femme enceinte en raison de l'augmentation de la volémie qui se manifeste au cours de la grossesse (Cazal).

b) *Modifications*
subies par les diverses fractions protidiques

— *Albumines.*

Les albumines, comme on peut le constater sur le graphique III, décroissent lentement jusqu'après l'accouchement, puis tendent à remonter le troisième jour qui suit celui-ci. Ceci est valable non seulement pour les valeurs moyennes de chaque groupe qui nous ont permis de tracer la courbe des albumines, mais aussi pour les valeurs minimales et maximales de chaque groupe. Cela signifie que le graphique correspond non seulement à des valeurs moyennes, mais encore à des valeurs pouvant être considérées comme les plus fréquentes. Ces constatations concordent très exactement avec celles de Mack, de Knapp, Smith et celles de Brunet, Robey et Simonnet.

— *Les alpha-1 globulines.*

Elles augmentent très insensiblement pendant la grossesse jusqu'au troisième jour du post-partum, et tendent à diminuer ensuite. La moyenne arithmétique de

chacun des groupes reflète exactement les variations des valeurs minimales et maximales correspondantes, même en ce qui concerne le groupe du huitième mois, bien que l'on ait pu observer chez l'une de ces gestantes, un taux nettement inférieur aux autres (2,5 %) et deux taux plus élevés, à 11 et 12 %.

Ces constatations sont également tout à fait comparables à celles qui ont été faites par les auteurs précédemment cités, et en particulier celles de KNAPP, SMITH et coll., qui ont noté l'ascension encore plus nette des alpha-1 globulines dans les premiers jours qui suivent l'accouchement, ce qui est tout à fait caractéristique sur notre graphique. Seuls BRUNET, ROBEY et SIMONNET estiment que le taux des alpha-1 globulines reste pratiquement inchangé.

— *Les alpha-2 globulines.*

Les variations du taux des alpha-2 globulines sont pratiquement superposables à celles des alpha-1 globulines, bien que les chiffres observés soient moins nettement augmentés, par rapport aux chiffres normaux, que ceux des alpha-1 globulines.

D'une façon générale, les auteurs n'ont pas précisé les variations des alpha-2 globulines. Il nous est par conséquent difficile de comparer nos résultats aux leurs. Néanmoins, comme ils notent une augmentation des alpha globulines, on peut considérer qu'il y a concordance entre notre expérimentation et la leur.

— *Les bêta globulines.*

La courbe des modifications des pourcentages des bêta globulines que nous avons observée chez nos sujets, traduit un accroissement très net de ces taux pendant la période de gestation (constatation retrouvée chez tous les auteurs cités plus haut), avec cependant une augmentation moins progressive que dans les cas précédents.

Proportionnellement, les taux ne s'éloignent pas des chiffres normaux de façon très nette. Dans le groupe du sixième mois, l'accroissement indiqué sur notre graphique serait encore plus important si nous avions tenu compte d'un taux très élevé des bêta globulines (43 %) observé chez l'un de nos sujets; nous avons cependant préféré l'éliminer, ce chiffre s'écartant trop nettement de l'ensemble des résultats obtenus dans ce groupe. Il semble qu'après l'accouchement, ce taux ait tendance à diminuer et à se rapprocher en quelques jours des chiffres normaux. Ce fait ne semble pas avoir été remarqué par d'autres auteurs.

— *Les gamma globulines.*

Le taux des gamma globulines semble à peu près normal au cours des trois premiers mois de gestation; puis, comme on peut le voir sur notre graphique, les valeurs moyennes observées traduisent une diminution de ces protéines au fur et à mesure que la grossesse se poursuit. Cette diminution semble maximale dans les 24 heures qui suivent l'accouchement; puis, très vite, une reascension vers les chiffres normaux semble se faire jour, un certain nombre même de nos accouchées présentant, dès le troisième jour du post-partum, un taux de gamma globulines nettement supérieur à la normale. Il faut cependant noter que l'on trouve dans les divers groupes, de grandes variations dans le taux des gamma globulines, et que les valeurs moyennes utilisées pour construire ce graphique ne correspondent peut-être pas tout à fait aux valeurs les plus fréquemment observées; ceci est vrai en particulier pour les groupes des huitième mois, troisième jour et sixième jour; ce qui explique probablement les divergences de vue qui se manifestent entre les divers auteurs.

En effet, les gamma globulines augmentent au cours de la grossesse pour Mack, Brunet, Robey et Simonnet, alors que Brown les trouve inférieures à la normale; de leur côté, Knapp, Smith et coll. d'une part, Levens de l'autre, ne trouvent pas de modification de cette protéine.

En définitive, on peut dire que, au cours de la grossesse, il se produit une diminution très nette des albumines, avec une augmentation corrélative des globulines. Parmi celles-ci, les alpha globulines sont celles dont l'accroissement est le plus net; viennent ensuite les bêta globulines. Les variations du taux des globulines gamma, par contre, sont difficiles à systématiser.

Il est difficile de savoir par quel mécanisme exact ces variations sont induites, et pour conclure nous ne saurions mieux faire que retranscrire les conclusions de Brunet, Robey et Simonnet : « Les modifications des protéines plasmatiques ne sont pas spécifiques de la gestation, car on les retrouve dans de nombreux cas pathologiques : Notamment, les alpha-2 globulines augmentent au cours de la tuberculose pulmonaire évolutive, la néphrose lipoïdique, l'amylose rénale et le rhumatisme articulaire aigu, c'est-à-dire pratiquement au cours des affections inflammatoires, provoquant une augmentation de la vitesse de sédimentation; or on sait que celle-ci est constamment élevée au cours de la grossesse. Les bêta globulines s'élèvent dans l'artério-sclérose, le myxœdème, certaines cirrhoses, certains ictères, le diabète sucré. Certains auteurs (Benhamou et coll.) prétendent que cette augmentation des bêta globulines est essentiellement due à une augmentation de la fraction lipoprotéique de cette globuline et qu'elle est souvent parallèle à une élévation de la cholestérolémie. On sait également que le taux du cholestérol est accru au cours de la grossesse. Nous conclurons donc en disant que, s'il est possible de retrouver constamment chez la femme gravide des modifications variables dans leur taux mais constantes dans leur aspect du protéinogramme, celles-ci ne se rencontrent pas seulement au cours de la grossesse, et dépendent probablement des modifications humorales qui, sans être particulièrement propres à la gravidité, se retrouvent au cours de celle-ci. »

II. FACTEURS DE COAGULATION

Le détail des résultats de nos tests d'hémostase a fait l'objet du tableau II. Pour mieux suivre l'évolution de certains facteurs au cours de la gestation, nous avons tracé les graphiques IV, V et VI, représentant la moyenne arithmétique des chiffres observés. Nous n'avons pas jugé utile de schématiser ainsi l'ensemble de nos examens, car certains d'entre eux nous ont fourni des chiffres pratiquement invariables et tout à fait superposables à ceux des témoins, qu'il s'agisse de femmes en dehors de la gravidité ou de sujets masculins. Nous examinerons successivement les variations des divers facteurs examinés.

a) *Tests de coagulabilité globale*

Nous grouperons dans ce paragraphe l'étude des résultats fournis par le temps de Howell et le test de tolérance à l'héparine. Le graphique IV traduit ces résultats. Nous avons porté en abcisse les périodes de grossesse et des suites de couches, et en ordonnée les moyennes des différences de temps (exprimées en secondes) observées entre nos sujets et nos témoins. Ces différences ont été affectées du signe —, lorsque le temps du sujet était plus court que le temps du témoin, c'est-à-dire que sa coagulabilité était supérieure à celle du témoin. Réciproquement, cette différence était affectée du signe +, lorsque le temps de nos sujets était plus long que le temps des témoins : ils étaient donc hypocoagulables par rapport à lui.

On constate que le temps de Howell reste pratiquement identique au témoin pendant toute la grossesse, alors que le test à l'héparine est un peu plus long, ce qui témoigne d'un certain degré d'hypocoagulabilité. Par contre, dans les heures qui suivent l'accouchement, nous notons, aussi bien au temps de Howell qu'au test de tolérance à l'héparine, une accentuation de l'hypocoagulabilité; cette modification est de brève durée, puisque au troisième jour du post-partum, tout est redevenu normal.

Les travaux de Lévy Solal et Argent, Pigeaud, Charvet et Ricard et de Argent et Badin, mettent en évidence une hypercoagulabilité entre le troisième et le sixième jour des suites de couches. C'est l'époque où nous-mêmes mettons en évidence une coagulabilité normale faisant suite à l'hypocoagulabilité des premières heures du post-partum. Il y a donc à cette période une hypercoagulabilité relative si on la compare aux périodes précédentes au cours desquelles on constate une nette hypocoagulabilité. Mais on ne peut pas dire qu'il y ait hypercoagulabilité par rapport à ce que l'on observe chez les sujets normaux. Nos résultats diffèrent donc, semble-t-il, des résultats observés par les auteurs précédemment cités. Mais ils confirment toutefois les recherches de B. Jamain, M.-E. Leroux, J. Muselet, M. Sotty et Y. Beaslay, utilisant une technique différente [26]. Il remarque, comme nous, une hypocoagulabilité vingt-quatre heures après l'accouchement, suivie d'un retour à la normale le troisième jour. Ces auteurs estiment donc que l'hypercoagulabilité n'est pas de règle dans les dix premiers jours du post-partum, mais au contraire que l'hypocoagulabilité est fréquente.

Connaissant donc la difficulté de mettre en évidence une éventuelle hypercoagulabilité par les techniques de Howell et du test de tolérance à l'héparine, alors que ces épreuves sont sensibles dans le diagnostic des hypocoagulabilités, nous avons également étudié le test de résistance du caillot à la streptokinase, considéré par son auteur G. Paleirac [41] comme pouvant déceler des états d'hypercoagulabilité. De fait, entre les mains de cet auteur, les chiffres observés sont beaucoup plus élevés chez les sujets présentant des thromboses; ces constatations sont d'ailleurs confirmées par J. Ducos et R. Bierme, qui ont pratiqué plusieurs milliers de tests de résistance du caillot à la streptokinase (résultats non publiés). Nous n'avons pas jugé utile de reproduire nos résultats sur un graphique, car si l'on considère ceux-ci (tableau II), on s'aperçoit qu'il n'y a pratiquement pas

de variations durant la grossesse et le post-partum, mise à part une élévation très nette chez trois de nos sujets du troisième mois (alors que les deux autres ont des chiffres normaux). On pourrait cependant déceler une légère augmentation des chiffres fournis par ce test au troisième jour après l'accouchement.

En admettant qu'un allongement de ce test soit le fidèle reflet d'une hypercoagulabilité, on peut conclure qu'il existe une discrète et transitoire hypercoagulabilité sanguine vers le troisième jour qui suit l'accouchement, mais il s'agit là d'une interprétation qui doit rester très nuancée. De toute façon, l'ensemble de ces tests et la comparaison des données fournies par la littérature ne permet pas de trancher le problème : S'il y a hypercoagulabilité, en particulier dans le post-partum, on est bien obligé d'admettre qu'elle demeure très modérée.

b) *Le complexe prothrombique*

Nous avons exploré celui-ci, d'une part, par le temps de Quick, qui donne une idée générale de l'ensemble, d'autre part, par le dosage séparé de ses facteurs. Le graphique V montre leur évolution au cours de la gestation et dans les suites de couches; nous l'avons réalisé en portant les périodes en abcisse, et en portant en ordonnée: —, d'une part, les moyennes arithmétiques des taux de complexe prothrombique exprimés en pourcentage de la moyenne, et d'autre part, les différences (exprimées en secondes) observées entre les temps des témoins et les temps de nos sujets, en ce qui concerne les dosages de proaccélérine, de proconvertine et de prothrombine. Lorsque nos sujets présentaient un temps plus court que le témoin, nous avons affecté cette différence du signe —, cela signifie donc qu'ils possédaient le facteur correspondant en excès par rapport au témoin. Cette différence était affectée du signe + lorsque le temps de nos sujets était plus long que le temps des témoins : ils présentaient le facteur correspondant en moindre quantité par rapport à ces témoins.

On voit, d'une façon générale, le taux de complexe prothrombique s'abaisser au cours de la gestation. Cependant, dans notre groupe de sujets du sixième mois, nous avons trouvé trois taux supérieurs à la normale, alors que les deux autres sujets du même groupe avaient des taux très inférieurs. Il s'agit donc d'un groupe assez peu homogène et il est difficile d'interpréter le pic qui résulte de la moyenne de ces résultats disparates. A partir du troisième jour qui suit l'accouchement, le taux de complexe prothrombique se relève très nettement. Des constatations semblables avaient été faites par A. Kennan et W. Bell. Les variations de ce complexe reflètent la somme des variations de ces éléments. Aussi est-il intéressant d'étudier ceux-ci de façon plus détaillée.

La proaccélérine était inférieure à la normale chez nos sujets du 3e mois, du 8e et 9e mois. Par contre, elle était supérieure chez le groupe de sujets du 6e mois, formant ainsi un pic comparable à celui signalé plus haut. Mais, à la différence du précédent, ce pic est un reflet exact de l'ensemble de nos examens, qui sont homogènes. Nous n'avons pas trouvé de données concernant la proaccélérine dans la littérature. Après l'accouchement, le taux de cet élément devient légèrement supérieur à la normale à partir du troisième jour.

Le taux de prothrombine semble augmenter jusqu'au sixième mois, ce qui est également l'opinion de A. Comninos et de D. Adamis; par la suite, il reste au voisinage de la normale jusqu'à l'accouchement, et reprend à nouveau des valeurs supérieures après le troisième jour.

Le taux de proconvertine augmente de façon très nette pendant toute la gestation, pour revenir à la normale dans les 24 heures qui suivent l'accouchement. Il remonte ensuite jusqu'au sixième jour, de façon importante. Ces constatations sont absolument superposables à celles de A. Comninos et D. Adamis d'une part et de Guillat et Santon de l'autre. Il semble donc évident que, durant

la grossesse, on assiste à une élévation très nette de la proconvertine et à une diminution correspondante de la proaccélérine; les variations de la prothrombine sont plus difficiles à interpréter, et au total, le complexe prothrombique paraît abaissé. Il faut toutefois signaler que, comme nous le verrons plus loin, le temps de thrombine s'allonge également au cours de la grossesse. On peut donc se demander dans quelle mesure cet allongement du temps de thrombine ne vient pas fausser la conversion du temps de Quick en taux de complexe prothrombique. Il est probable, en effet, que les causes qui allongent le temps de thrombine, allongent aussi le temps de Quick, sans pour autant que cela reflète un abaissement des facteurs du complexe prothrombique. Nous pensons qu'il ne faut donc pas attacher une grande importance à ce test dans ce cas particulier, mais plutôt tenir compte des variations des dosages spécifiques de proaccélérine, prothrombine, proconvertine, qui ne sont pas sujets à la même cause d'erreur.

c) *Le fibrinogène*

Le graphique VI montre une augmentation du taux du fibrinogène jusqu'au huitième mois, une diminution en fin de grossesse, suivie d'une ascension très nette dans les premières 24 heures du post-partum. La moyenne des chiffres observés est de toute façon supérieure à la normale, et si l'on observe quelques taux voisins de celle-ci, la plupart d'entre eux sont par contre très élevés. Dieckmann et Wegner avaient également observé une hyperfibrinémie au cours de la grossesse. Par contre : A. Comninos et D. Adamis, A. Kennan, W. Bell, ont remarqué de façon plus précise que cette augmentation ne se poursuivait pas jusqu'à l'accouchement, qui, au contraire, est précédé d'une diminution de taux de ce facteur. Les derniers auteurs cités ont, en outre, remarqué une nouvelle augmentation dans les jours qui suivent l'accouchement. Nos résultats sont, là encore, en étroite concordance avec les leurs.

L'interprétation de cette variation du fibrinogène est difficile, KENNAN et BELL pensent que celui-ci est consommé au cours du travail, comme il l'est au cours d'une intervention chirurgicale. Il semble toutefois qu'on ne puisse s'arrêter à cette hypothèse, puisque nous avons constaté, comme COMNINOS et ADAMIS, que cette diminution du fibrinogène apparaissait bien avant que le travail soit déclenché. Il s'agit probablement d'une variation d'une autre nature, et certainement comparable à celle d'autres protéines plasmatiques que nous avons précédemment étudiées.

d) *Les plaquettes*

Le taux des plaquettes, chez nos sujets, c'est maintenu dans les limites de la normale au cours de la gestation et du post-partum. Toutefois, les valeurs moyennes nous ont permis de construire un graphique qui montre un palier pendant les huit premiers mois, une légère diminution au cours du neuvième, suivie d'une reascension et d'un nouveau palier un peu plus élevé que le palier initial, dans le post-partum. KENNAN et BELL apportent les mêmes constatations. De toute façon, les modifications de ces chiffres sont faibles et les variations individuelles au sein de nos différents groupes sont importantes; jamais, toutefois, des chiffres élevés n'ont été trouvés. On ne peut donc parler d'hyperplaquettose.

e) *Exploration de la thromboplastino-formation*

Nous ne nous arrêterons pas sur ses résultats, dont le détail figure au tableau II, car nous n'avons observé aucune variation au cours de la grossesse des deux tests que nous avons pratiqués: la détermination de la consommation de prothrombine qui s'est toujours révélée complète, que ce soit pour la technique de J.-P. SOULIER ou de J. DUCOS; le dosage des facteurs antihémophiliques qui n'a pas décelé de variations de ceux-ci. Cependant, il convient de faire une réserve la technique employée

n'étant sensible qu'à des modifications notables de ces facteurs. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de travaux relatifs à la thromboplastino-formation chez la femme enceinte. Il y a tout lieu de supposer que celle-ci n'est pas perturbée.

f) *Temps de thrombine*

Nous avons complété l'étude des facteurs de coagulation par les temps de thrombine pratiqués sur le plasma pur et sur le plasma dilué au tiers. Le temps de thrombine est fonction, d'une part, de la quantité de fibrinogène du plasma et, d'autre part, de la présence éventuelle dans celui-ci, d'un anticoagulant circulant de type antithrombine. Si l'on dilue le plasma à étudier, on sensibilise ce test; en effet, la quantité de fibrinogène est considérablement réduite (divisée par trois), et le moindre déficit en ce facteur devient plus visible. Par contre, si l'allongement du temps de thrombine sur plasma pur était dû à un anticoagulant ou à un autre facteur contrariant cette réaction, le fait de diluer au tiers le plasma diminue dans les mêmes proportions le pouvoir anticoagulant, et le temps de thrombine est paradoxalement raccourci par la dilution. Il est donc extrêmement important de comparer le temps de thrombine effectué sur plasma pur et sur plasma dilué au tiers.

Pour effectuer cette comparaison, nous avons sur le graphique VII porté en abcisse les périodes de gestation et des suites de couches, et en ordonnée, la différence exprimée en secondes entre les temps de thrombine de nos sujets et les témoins correspondant. Nous avons affecté cette différence du signe —, lorsque le temps du sujet était plus court que le temps du témoin. D'une façon générale, on observe que le temps de thrombine du plasma pur est plus long que celui des témoins. Cette différence étant nettement marquée en fin de grossesse, alors qu'elle tend à se réduire dans le post-partum. Rappelons que ce phénomène pourrait venir interférer dans le temps de

Quick: celui-ci, en effet, est allongé par toutes les causes qui allongent le temps de thrombine, et, peut-être, la baisse du complexe prothrombique n'est qu'apparente. Le temps de thrombine du plasma dilué au tiers est, par contre, toujours plus court que le témoin à partir du sixième mois; ce phénomène est particulièrement net dans les derniers mois de grossesse, avec un maximum dans les 24 heures qui suivent l'accouchement; il tend ensuite à revenir à la normale.

Il semble donc qu'il y est opposition entre les variations de ces deux modalités du temps de thrombine; cela pourrait être, à première vue, en faveur de la présence d'un anticoagulant circulant dans le sang de nos gestantes. Mais, si l'on examine chaque cas, on s'aperçoit que rarement le temps de thrombine sur plasma dilué au tiers est plus court que le temps de thrombine du plasma pur. Cette éventualité ne se produit avec une certaine fréquence, que dans le groupe de nos sujets du neuvième mois; cela signifie donc simplement que le plasma de nos sujets « supporte » plus facilement la dilution que le plasma des témoins, ce qui est très compréhensible puisque nos sujets, d'une façon générale, présentent une hyperfibrinémie et que la dilution amène le taux du fibrinogène à un chiffre très supérieur à celui du témoin préparé dans les mêmes conditions; comme le temps de thrombine est fonction du taux de fibrinogène, il y aurait là une explication possible à nos constatations. Quoiqu'il en soit, nous remarquons, là encore, que ces modifications du temps de thrombine sont nettement sous l'influence de la gestation puisqu'elles s'accentuent avec le développement de celle-ci, et tendent à se normaliser après l'accouchement.

Conclusion

Nos recherches, ainsi que les travaux des nombreux auteurs que nous avons pu trouver, montrent de façon indiscutable que la gestation entraîne des modifications considérables des protéines plasmatiques et en particulier des facteurs de coagulation. Ces variations sont le plus souvent progressives et nettement liées à l'état de grossesse, puisque l'accouchement entraîne généralement un retour à la normale, ou tout au moins une tendance à la normalisation des perturbations enregistrées. Il est difficile de savoir quel est le mécanisme qui régit ces variations, de même qu'il est mal aisé d'en prévoir le rôle exact ou tout au moins les conséquences.

Bien qu'on ne puisse pas dire que la grossesse ou l'accouchement entraîne véritablement un état d'hypercoagulabilité, on peut constater qu'un certain nombre de facteurs (prothrombine, proconvertine, fibrinogène) sont retrouvés à un taux supérieur à la normale. L'hyperfibrinémie est sans conteste celle qui est la plus importante, mais elle se rencontre également dans d'autres affections: maladie du collagène, polyarthrite chronique évolutive, etc..., où les thromboses et phlébites sont rares. Il ne semble donc pas que ce soit à l'augmentation du taux de fibrinogène qu'il faille attribuer les phlébites du post-partum.

Peut-on incriminer alors l'hyperconvertinémie qui semble manifeste ? cela paraît difficile si l'on songe que cette hyperconvertinémie est la plus importante entre le sixième et le neuvième mois, période pendant laquelle les thromboses sont rares. Remarquons, toutefois, que la proconvertine est un facteur activé par des phénomènes

de contact lorsqu'il rencontre une modification de l'endothélium vasculaire, soit par blessure, soit par infection, endothélium qui devient alors mouillable ou encore opsonifié, selon l'expression de Roskam. Faut-il interpréter cette augmentation de la convertine comme une activation de celle-ci chez la femme enceinte, ce qui laisserait supposer, en un point quelconque de son organisme, une modification des parois vasculaires ? Dans ce cas, il y aurait lieu de considérer cette hyperconvertinémie non pas comme une cause, mais comme une conséquence de phénomènes de phlébites ou de phlébothromboses infracliniques. Il faut remarquer également que la proconvertine est justement l'un des activateurs de la thromboplastino-formation exogène qui joue certainement un plus grand rôle dans les thromboses, que dans la lutte contre l'hémorragie. Il faudrait alors interpréter la brusque diminution de la proconvertine au moment de l'accouchement comme une consommation de ce facteur. Il faut, en outre, rapprocher de ces constatations le fait que la proconvertine est justement le facteur qui est le plus abaissé lorsqu'on réalise un traitement cliniquement efficace des phlébites par les dérivés de la dicoumarine.

Au total, l'ensemble des faits que nous venons d'exposer aboutit plutôt à poser un problème qu'à le résoudre. Ils peuvent servir de base de départ pour un essai d'interprétation de l'étiopathogénie des thromboses du post-partum en l'absence de phénomènes nets d'hypercoagulabilité.

Le Président de Thèse :
P. GUILHEM.

Vu, le Doyen ;
G. LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 26 Juin 1961.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN

Bibliographie

[1] Alagille (D.). — Dosages différentiels de proconvertine, de prothrombine et de proaccélérine. *Rev. Franç. et Clin. Biol.*, 1957, 2, p. 517.

[2] Beaumont (J.). — Physiologie de la coagulation du sang. *France Méd.*, 1956.

[3] Brunet (B.), Robey (M.), Simonnet (H.). — Recherches sur les modifications des protéines du sérum au cours de la grossesse normale. Le protéinogramme par électrophorèse, au cours de la grossesse. *Gynéco. et Obst.*, 1956, 55, 3, pp. 250-253.

[4] Burnstein (M.). — La coagulation du sang. Masson, Paris. 1949.

[5] Cazal (P.). — La masse sanguine et sa pathologie. Masson, Paris, 1955.

[6] Choukroun (J.), Badin (J.). — Effet d'une médication hypothrombinémiante sur la sédimentation sanguine, l'indice d'haptoglobine, et le test de Vernes à la résorcine chez l'accouchée normale. *Rev. du Prat.*, 1952, II, 21, p. 140.

[7] Choukroun (J.), Chabrier (J.). — La maladie thrombo-embolique au cours de la gravidité. *Angéiologie*, 1956, 8, p. 1.

[8] Comninos (A.), Adamis (D.). — La prothrombine, la proconvertine et le fibrinogène au cours de la gestation. *Rev. Franç. de Gynéc. et d'Obst.*, 1959, 54, 5, pp. 367-371.

[9] Delannoy (E.), Doumer (F.), Huriez (Cl.). — Symposium sur les œdèmes locaux. *P.M.*, 1960, 18, p. 696.

[10] Depais, Hamburger, Leroux, Soulier. — Quel degré de confiance peut-on accorder aux méth. de labo. pour la prévention, le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses ? Confr. thérap. de l'Hôp. Necker. *P.M.*, 1960, 34.

[11] Ducos (J.). — Un nouveau test de consommation de la prothrombine sensibilisée par l'héparine. *Le Sang*, 1956, 27, 9, p. 947.

[12] Ducos (J.), Bierme (R.). — Diagn. et trait. des syndromes hémorragiques par défibrination du sang circulant. *Toul. Méd.*, 1957, 7, 1, pp. 641-662.

[13] Ducos (J.). — Technique des principaux tests d'hémostase.

[14] Ducos (J.), Bierme (R.). — Physiopathologie de l'hémostase spontanée. *La Vie Médicale*, 37, 1957, p. 889.

[15] Ducos (J.), Bierme (R.). — Renseignements fournis par les tests d'hémostase dans le diagnostic des syndromes hémorragiques. *La Vie Médicale*, 1957, 37, p. 938.

[16] Ducos (J.). — Technique du test de consommation de prothrombine sensibilisé à l'héparine. *Transfusion*, 1960, III, 2, pp. 217-223.

[17] Ducuing (J.). — Phlébites, thromboses et embolies post-opératoires. Masson, 1929.

[18] Durlach (J.). — Notions nouvelles théoriques et pratiques sur la coagulation, la thrombose et l'hémostase. *Rev. du Prat.*, 1955.

[19] Favard (P.). — Contribution à l'étude du sang et des protéines plasmatiques chez le vieillard. *Thèse*, Toulouse, 1959.

[20] Frileux (C.). — Diagnostic précoce d'une thrombose veineuse. *Rev. Prat.*, 1960, 11, p. 1135.

[21] Graulle (A.). — Troubles de l'hémostase au cours des cardiopathies congénitales. *Thèse*, Toulouse, 1959.

[22] Guilhem (P.). — Dépistage précoce de la phlébite puerpérale. *Thèse*, Toulouse, 1933.

[23] Guilhem (P.), Baux (R.). — La phlébographie pelvienne. Masson, 1954.

[24] Hazard (R.), Boissier (J.), Lechat (P.). — Pratique médicamenteuse. *B.T.M.*, 1959, G. Doin et C^ie^, édit.

[25] Izarn (P.), Caderas de Kerkeau (J.), Durand (G.). — La prophylaxie des thromboses veineuses en obst. *Conf. Int. Thromb. Em.*, Bâle, 1954, *C. R.*, p. 931.

[26] Jamain (B.), Leroux (M.-E.), Muselet (J.), Sotty (M.), Beaslay (Y.). — Problèmes nouveaux posés par la thrombodynamographie en obstétrique. Les suites de couches et les phlébites. *Gynéc. et Obst.*, 1959, 58, 4, pp. 448-453.

[27] Kennan (A.), Bell (W.). — Blood coagulation during normal pregnancy labor, and the puerperum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1957, 1, pp. 57-64.

[28] Knapp Smith (E.), de Alvarez (R.), Forsander (J.). — Serum proteino, lipi. and lipoprotein fractions in normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1959, 77, 2, pp. 326-334.

[29] Langman (J.), Van Drunem (H.), Bouman (F.). — Maternal protein Metabolism and embryonic development in human Beings. *American Journal of Obst. and Gynec.*, 1959, 3, p. 546.

[30] Lévy Solal (E.), Argent (J.). — Evolution de la prothrombine et des facteurs thromboplastiques dans les suites de couches. *Gynéc. et Obst.*, 1951, 50, 5, pp. 448-451.

[31] Lévy Solal (E.), Badin (J.), Choukroun (G.). — Nouvelle méthode de contrôle de l'efficacité du traitement de la maladie thrombo-embolique. *Rev. du Prat.*, 1955, II, 21, p. 1395.

[32] Mack (H.), Thomas (Ch.). — The plasma proteins in pregnancy, 1955.

[33] Marco (G.). — Les hémorragies par incoagulabilité sanguine en obst. *Thèse*, Toulouse, 1957.

[34] Martinet (J.-D.). — Prévention de la thrombose veineuse en gynéc. *G.M.*, 1960, 67, p. 1653.

[35] Masure (R.), Schockaert (J. A.), Férin (J.). — Les anomalies de l'hémostase en gynéc. et obst. *Bull. de la Fédér. des Soc. de Gynéc. et d'Obst.*, 1956, 54, 4, p. 450.

[36] Merger (R.), Lévy (J.), Melchior (J.). — Précis d'obstétrique. Masson, Paris, 2e édit., 1961.

[37] Milles (G.), Teton (J.), Rabinovitz (A.). — Electrophoretic studies of serum protein in pregnancy and the puerperum and in newborn enfants. *American Journal of Obstetrics and Gynec.*, 1960, I, p. 99.

[38] Morin (P.), Chabrier (J.). — Les thrombophlébites de la grossesse. *Gynéco. et Obst.*, 1955, 54, 4, p. 450 et *Rev. du Prat.*, 1956, VI, 29, 3205.

[39] Morin (P.), Choukroun (J.). — Etat actuel de quelques chapitres de pathologie chirurgicale. Les thrombophlébites puerpérales. *Presse Médicale*, 1960, 56, p. 2185.

[40] Ottolenghi (G.), Rovatti (B.). — Sur les rapports entre la prothrombine résiduelle et la valeur fonctionnelle des plaquettes sanguines au cours du cycle menstruel. *Gynéc. et Obst.*, 1951, 50, 2, pp. 172-176.

[41] Paleirac (G.). — Test de résistance du caillot plasmatique à la streptokinase. Application au diagnostic des hypercoagulabilités sanguines. *Le Sang*, 1959, 1, p. 6.

[42] Pécoul (R.). — L'hypovolémie dans les états de chocs hémorragiques. *Thèse*, Toulouse, 1960.

[43] Quick. — Etat actuel de nos connaissances sur la prothrombine. *Le Sang*, 1956, p. 27.

[44] Roskam (J.). — Etiologie, physiologie et pathologie des thromboses veineuses. *Rev. du Prat.*, 1960, 11, p. 1125.

[45] Sénèze (J.), Sarfah (G.). — Les phlébites en milieu obstétrical. *Rev. Médic. Franç.*, 1958, 39, VII, pp. 431-475.

[46] Soula (L.-C.). — Précis de physiologie. Masson, Paris, 1947.

[47] Soulier (J.-P.). — Consommation de la prothrombine pendant la coagulation du sang veineux et du sang capillaire. Nouv. méth. d'investig. des synd. hémor. *Rev. Hématologie*, 1948, p. 302.

[48] Soulier (J.-P.), Le Bolloch (A.-G.). — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro ». *Rev. Hématologie*, 1950, 5, p. 148.

[49] Soulier (J.-P.). — Les facteurs de thrombose et le mode d'action des anticoagulants sur l'hémostase. *Presse Médicale*, 1956, p. 906.

[50] Soulier (J.-P.), Larrieu (M.-J.). — L'hémostase, tests de l'hémostase. Enseignement destiné à la formation des Chefs de Centre de Transfusion Sanguine (C.N.T.S.).

[51] Soulier (J.-P.). — La coagulation du sang. *P.M.*, 1957, 65, p. 1391.